Aus der chirurgischen Abteilung des Robert-Koch-Krankenhauses
Berlin (Direktor: Professor Dr. E. Gohrbandt)

Histamin und Ileus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des
Medizinischen Doktorgrades
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Hellmut Bessel-Lorck
aus Berlin

1 – Aug. 1942

Tag der Promotion: ~~17. Juli 1942~~

Buchdruckerei Adolf Spitze, Berlin N 54, Brunnenstr. 7 / Fernspr. 42 89 09

M 110

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Professor Dr. ~~Kreuz~~ Roskork
Referent: Professor Dr. E. Gohrbandt

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung 7
Die Eigenschaften des Histamins 7
Phys. Vorkommen im Organismus 7
Herkunftsmöglichkeiten dieses Org.-Hist. 8
Intermediäre Entstehung? 8
Bildung im Darm unter Mitwirkung von Mikroorganismen, Resorption und Transport auf dem Blutweg 8
Zerstörung durch Bakterien-Fermente 9
Zerstörung durch Gewebs-Fermente 11
Freiwerden unter dem Einfluß ultravioletter Strahlen 12
Beziehungen zum Sonnenbrand 12
Die Havliceksche Theorie 13
Biologische Wirkungen 13
Hist.-Gastrin 14
Diagnostische Verwendung des Hist. 14
Beziehungen zur Geschwürskrankheit 15
Histidin-Therapie bei Ulcus 15
Wirkungen auf die übrigen Drüsen des Verdauungstraktes . . . 16
Hist.-Kapillar-Hormon 17
Hist.-Herzhormon 17
Hist.-Vitamin B 17
Hist.-Vitamin C 17
Hist.-Nebenniere 18
Hist.-Rinde 18
Hist.-Mark 19
Wirkung auf das Nervensystem 20
Nervenendigungen 21
Nervöse Zentren 22
Kardio-kardialer Hemmungsreflex 23
Verschiebungen im Blutbild 23
Wirkung auf Herz und glatte Muskulatur 24
Herz 24
Muskulatur des Uterus 25
Muskulatur der Harnwege und der Gallenblase 25
Muskulatur der Bronchien 25
Muskulatur des Verdauungstraktes 26
Wirkung auf die Gefäße 26
Gefäßweite 27
Arterien und Arteriolen 27
Kapillaren 28
Arterio-venöse Anastomosen 29

Venen und Venolen 29
Lebersperre 30
Lungensperre 31
Permeabilität der Gefäßwände 32
Wirkung auf den Gesamtorganismus 33
Kreislauf 33
Verteilung des Blutes 34
Flüssigkeits- und Zellgehalt 35
Kreisende Blutmenge 35
Sauerstoffversorgung der Gewebe 36
Mineralhaushalt und Harnausscheidung 37
Beziehungen zu verwandten Symptomen 37
Anaphylaxie — Allergie 38
Postop. Symptomenkomplex 38
Traumatischer Schock 39
Verbrennungen und Verbrühungen 39
Pepton-Schock 40
Die Beziehungen des Hist. zum Ileus 40
Einleitung: Unterschiedliche Bewertung der einzelnen Ileusarten bez. des Themas — Path. Physiologie des Dünndarm-Ileus — Die verschiedenen Theorien — Der Einwand Orators gegen die Intoxikations-Theorie 40
Voraussetzungen für eine Hist.-Wirkung 41
Erhöhte Hist.-Produktion 41
Übersicht über die Herkunft der Darmgifte 42
Anwendung der daraus gewonnenen Erkenntnisse auf die Hist.-Theorie 43
Verträglichkeit mit den „Becherschen Vorbedingungen“ 44
Schrifttum über die Frage der Bedeutung des Hist. bei Ileus 46
Bedingte Anhänger der Hist.-Theorie 46
Die Rolle des Hist. bei der intestinalen Autointoxikation 46
Unbedingte Anhänger — bzw. Gegner — der Hist.-Theorie . . 48
Gegenüberstellung der Veränderungen bei Ileus bzw. Hist. 50
Veränderungen des Blutes 50
in chemischer Beziehung 50
Kochsalz-Gehalt 50
Alkalireserve 52
Milchsäure-Gehalt 52
Phosphor-Gehalt 52
Reststickstoff-Gehalt 52
Calcium-Gehalt 53
Kalium-Gehalt 53
Blutzucker-Gehalt 54
Serum-Eiweiß-Konzentration 54
Verhältnis Albumine : Globuline 56
Sauerstoff-Gehalt 56
in hämodynamischer Beziehung 56
Flüssigkeits- und Zellgehalt 56

weißes Blutbild 57
Kreisende Blutmenge 57
Verteilung des Blutes 57
Veränderungen der Organe 58
Allgemeine Übersicht 59
Leber 60
Pankreas 63
Milz 64
Niere 65
Nebenniere 65
Herz 66
Lunge 67
Gehirn 68
Veränderungen der Organfunktionen 68
Allg.: Zuckerstoffwechsel 68
Ursachen für den Anstieg des Glukosespiegels im Blut . . 68
Anteil des Pankreas 68
Anteil des Nebennierenmarks 68
Anteil der Leber 69
Ursachen für den Anstieg des Milchsäurespiegels im Blut . 69
Spez.: Leber 72
Nebenniere 72
Niere 72
Sonstige Organe 73
Zusammenfassende Betrachtung 73
Literatur 79

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41385903_0046

I.

Histamin (Hist.) ist eine Substanz, die schon in minimalen Mengen eine außerordentlich große biologische Wirksamkeit entfaltet. Heute zu den „körpereigenen" Wirkstoffen gerechnet (Zipf [344]), zeigt es bereits bei geringster Überdosierung einen schädigenden Effekt. So ist es nicht verwunderlich, wenn für die verschiedenartigsten Reaktionen und Zustandsänderungen des Organismus die Erklärung in vermehrter Bildung bzw. Freiwerden der Base gesucht wird. Derlei Vermutungen sind heute teilweise — wie z. B. bei der Allergie — sichere Erkenntnisse geworden; in anderen Fragen dagegen herrscht keine Einigkeit, ob bzw. in welchem Umfang Hist. beteiligt ist. Letzteres trifft auch auf das Ileusproblem zu.

Es soll deshalb im folgenden zunächst ein Überblick über die derzeitige Auffassung von Physiologie und Toxikologie dieses Stoffes gegeben werden. Dabei werden natürlich vorwiegend Eigenschaften berücksichtigt, die im Zusammenhang mit dem Darmverschluß von Interesse sein könnten. Im einzelnen werden etwaige Korrelationen im zweiten Teil abgehandelt.

Hist. (β-Imidazoläthylamin, 4-β-Aminoäthylglyoxalin) wurde zuerst 1907 von Windaus und Vogt [339] synthetisch hergestellt. Sein Vorkommen im Mutterkorn wurde 1910 unabhängig voneinander von Ackermann und Kutscher [4] sowie von Barger und Dale [17] entdeckt. Im gleichen Jahr erschien eine Analyse seiner Kreislaufwirkungen von Dale und Laidlaw [63]. — In der Folgezeit ist eine große Literatur über die Wirkung dieser Base entstanden, und das Interesse wurde erheblich gesteigert, als Best, Dale, Dudley und Thorpe [36] 1927 die physiologische Anwesenheit dieser Substanz in tierischem Gewebe nachwiesen. Diese Befunde wurden von Thorpe [316], Harris [147], Rigler [274] und einer großen Anzahl von Autoren unter Bedingungen, welche die Bildung durch Autolyse oder bakterielle Tätigkeit ausschlossen, nachgeprüft und werden heute allgemein anerkannt (s. allerdings Burchard [47]). Wir können also mit einem natürlichen Vorhandensein von Hist. in fast allen Organen rechnen, wenngleich Abderhalden [1] den eindeutigen Beweis nur für die Leber erbracht ansieht. Die Lunge ist — bei Menschen neben der Haut (Rießer [273]) — das histaminhaltigste Gewebe; beim Tier sind die Mengen so groß, daß sie, in den Kreislauf eingebracht, schweren Schock herbeiführen würden (Küpper [207]). Über die Verteilung in den einzelnen Organen finden sich bei Feldberg und Schilf [94] sowie bei Gaddum [107] und Takebayashi [311] ausführliche Angaben. Ein Eingehen darauf kann ich mir also ersparen. Im Hinblick auf das Thema sind von höherem Interesse nur die Verhältnisse am Intestinaltrakt. Barger und Dale [17] sowie Abel

und Kubota [2] wiesen die Base in Magen- und Dünndarmschleimhaut nach. Doch fassen Feldberg und Schilf diesen Befund mit Zurückhaltung auf, da Entstehung unter Bakterieneinfluß oder bei der Verarbeitung nicht auszuschließen seien. Immerhin kam auch Gerard [121], der die sterile Mucosa isolierter Jejunalschlingen untersuchte, zu dem gleichen positiven Ergebnis. Bei einer Tierart dagegen (Meerschweinchen) enthalten Magen- und Darmwand kein Hist. (Hanke und Koeßler [145]). Im Blut (Barsoum und Gaddum [19], Rießer [273], Tarras-Wahlberg [312]) und in Leukozyten hält Abderhalden [1] seine Anwesenheit für sehr wahrscheinlich. Gaddum [108] beobachtete zwar bei Hunden und Kaninchen in den Blutzellen eine 5—10 fach höhere Histaminwirksamkeit als im Plasma; jedoch ist nach Fleisch [100] die gefäßerweiternde Substanz der roten Blutkörperchen nicht mit der Base identisch.

Auf welche Weise gelangt Hist. unter normalen Verhältnissen in die Organe? — Drei Wege erscheinen mir dafür möglich:

1. Intermediäre Entstehung durch fermentative Dekarboxylierung von Histidin.

2. Bildung unter dem Einfluß von Mikroorganismen durch Umwandlung des mit der Nahrung zugeführten Histidin; Resorption durch die Darmwand; Transport auf dem Blutweg in die Organe.

3. Freiwerden unter der Einwirkung von ultraviolettem Licht.

Der erstgenannte Weg erscheint zunächst als die naheliegendste Erklärung. Insbesondere wird man dann daran denken, wenn man dem Stoff die Eigenschaft eines physiologischen „körpereigenen" Wirkstoffs zuschreibt. Histidin ist eine lebenswichtige, in allen Zellen vorkommende Aminosäure; auch das Globin, die Eiweißkomponente des Blutfarbstoffs ist ja durch seinen Histidinreichtum besonders gekennzeichnet (s. Edlbacher [78]). Immerhin würde ein solcher Abbaumechanismus von dem üblichen der primären Desamidierung erheblich abweichen und das Vorhandensein einer Histidindekarboxylase im Gewebe voraussetzen. Ein solches Ferment ist in der Kaninchenniere anscheinend nicht vorhanden (Zipf und Gebauer [345, 346]); denn dieses Organ ist nicht imstande, bei Sauerstoffgegenwart l-Histidin in Histamin zu verwandeln. Bei O_2-Mangel oder völliger Abwesenheit dagegen hat auch die Kaninchenniere diese Fähigkeit (Holtz und Heise [170]); und nach Werle und Mitarbeiter [337, 338] kann dieses Gewebe sogar unter normalen Umweltbedingungen, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, Hist. aus Histidin freisetzen. Ähnliche differente Befunde liegen auch über andere Organe bei anderen Tieren vor. Die verschiedene Wirksamkeit wird auf Unterschiede im Gehalt an Histaminase, einem Hist. zerstörenden Ferment, zurückgeführt. Bloch und Pinösch [40] beobachteten nach l-Histidin-Injektion eine Zunahme des Lungen-

Hist., woraus man die Möglichkeit einer intravitalen Dekarboxylierung herleiten könnte. Becher [29], S. 19, schreibt: „Bekanntlich entsteht Hist. auch in den Geweben des Organismus"; immerhin kann wohl der vollständige Beweis noch nicht als erbracht gelten (Zipf [344]). — Deshalb ist m. E. auch unsicher, ob unter pathologischen Bedingungen eine Entstehung bei abakteriellem Eiweißabbau möglich ist. Ebenso wahrscheinlich ist ja die Aktivierung eines im Gewebe schlummernden Prä-Hist., beispielsweise durch mechanischen Reiz, Temperaturwechsel, Strahlen, Änderung des Wasserstoffionenmilieus, Endoenzyme beim Wundstoffwechsel usw. Auch Gaddum spricht in seinem Buch nur von einem „Freiwerden" von gefäßaktiven Substanzen.

Die bakterielle Zersetzung des Histidins als Weg zur Darstellung des Hist. benutzte schon Ackermann 1910 [3]. Berthelot und Bertrand [34] sowie Mellanby und Twort [245] züchteten, beide im Jahre 1912, dementsprechende Mikroorganismen aus dem Darm. Hanke und Koeßler [143] fanden in menschlichem Stuhl in 16 von 26 Fällen, also in 62 %, histaminbildende Bakteriengemische. Andererseits enthalten nach ihren Untersuchungen nur 6 von 29 geprüften Coli-Stämmen eine Histidindekarboxylase. In später angeführten Versuchen [196] besaßen von 94 Stämmen der Coli-Typhus-Gruppe 9 diese Eigenschaft; bei 129 anderen Stämmen aus der Darmflora dagegen war der Erfolg negativ. Kendall und Schmitt [188] konnten bei 72 aus dem Darminhalt isolierten Gasbrandbazillen 66 mal Entstehung histaminähnlicher Stoffe beobachten. In einer aus neuester Zeit stammenden Arbeit bestätigt Werle [336] den hervorragenden Anteil der Coli-Arten bei der intestinalen Bildung der Base. Unter den apathogenen Bakterien erwiesen sich

Bact. proteus,
Bact. pyocyaneum,
Bact. fluoreszens

als wirkungslos. Das gleiche gilt vom Flexnerschen Pseudo-Ruhrbazillus, während andere pathogene Mikroorganismen (Pseudo-Ruhr-Sonne; Paratyphus A, B; Enteritis-Breslau; Typhus) dazu befähigt sind. Insbesondere entfaltet die Typhusgruppe eine beträchtliche Aktivität. Pilze wie Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Secale cornutum, Claviceps purpurea besitzen ein solches Ferment nicht (Werle). Die dekarboxylierenden Bakterien können die Aminosäuren auch desaminieren. Ausschlaggebend dafür ist das Milieu, von dem überhaupt die Intensität der Histaminentstehung abhängig ist. Das Optimum für die Dekarboxylase liegt bei P_H 4—5; bei neutraler Reaktion bereits wird Desaminase gebildet. Kleinste Mengen gallensaurer Salze schränken den Prozeß der CO_2-Abspaltung stark ein (Kato, zit. n. Takebayashi [311]), Anwesenheit von Stickstoff (Takebayashi) und Kohlehydraten (Koeßler und Hanke [195], Take-

bayashi [311], Werle [336]) begünstigen ihn. Allerdings übt nach Gale [112] die Glukose keine spezifische Wirkung aus. Sie ist nur deshalb von Bedeutung, weil aus ihr durch bakterielle Gärung Säuren freiwerden, die ihrerseits die Wasserstoffionenkonzentration in entsprechender Weise beeinflussen. — Das Ferment, das Histidin dekarboxyliert, ist für diese Aminosäure streng spezifisch (Hanke und Koeßler [143], Gale [112]). Es kann aber sowohl die körpereigene wie auch die stereoisomere Form umwandeln (Werle) und unterscheidet sich so von dem hypothetischen Gewebeenzym. — In menschlichen Fäces von Gesunden und Darmkranken konnten Eppinger und Gutmann [85] bereits 1913 Hist. als Pikrat und Platinat isolieren, allerdings nur nach reichlichem Histidin-Genuß. Hanke und Koeßler [144] fanden in 500—600 g Stuhl von gesunden Personen 6—20 mg. Sie stehen damit in Gegensatz zu Meakins und Harrington [242], die die Base nur im Coecum- und Colon-Transversum-Inhalt bei Patienten mit Anus praeter, nicht jedoch im gewöhnlichen Menschenkot feststellen konnten. Feldberg und Schilf [94] führen diese unterschiedlichen Ergebnisse auf differente Untersuchungsmethoden zurück. Außerdem muß man berücksichtigen, daß überhaupt in den oberen Abschnitten mehr Hist. gebildet wird (Hama [141]). Andererseits findet unter normalen Verhältnissen eine weitgehende Entgiftung, auch unter dem Einfluß von Bakterien, statt. Daran sind, wie aus den Befunden Werles [336] hervorgeht, in erster Linie die Bazillen (auch Pilze) beteiligt, die zur Hist.-Bildung nicht befähigt sind; doch ist die Histaminase auch bei allen Coli-Stämmen enthalten. So ist es also verständlich, wenn in den unteren Partien die absolute Menge erheblich geringer (Takebayashi [311]) und dementsprechend auch schwerer nachzuweisen ist. Immerhin ist das Vorkommen nicht an Darmstörungen gebunden, worauf auch Feldberg und Schilf hinweisen. (Burchard [47] konnte die Base weder im Stuhl von gesunden oder dyspeptischen Säuglingen und Erwachsenen darstellen; er hält die Anwesenheit im Gewebe ja überhaupt für noch nicht erwiesen [s. o.]). — Versuche über die Resorption des im Darm entstandenen Amins stellten u. a. Mellanby [244], Meakins und Harrington [243] und Koeßler und Hanke [195] an. Danach ist zu schließen, daß eine verhältnismäßig rasche Aufnahme durch die Darmwand — bei Meerschweinchen 0,5 mg/Min. — stattfindet. Alle Teile der Darmwand resorbieren. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist jedoch im Ileum am größten, etwas kleiner im Duodenum und recht gering im Coecum. Nach Mackay [225] und Mackay und Baxter [226] wirkt saures Milieu begünstigend; diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Anschauungen Mellanbys [244]. Bei Entzündung der Darmschleimhaut stellte jüngst Nicolai [257] eine erhebliche Beschleunigung der Aufnahme von Indol und Phenol fest. Es ist wohl anzunehmen, daß dies auch für Hist. zutrifft. Französische Autoren beobachteten im Peptonschock ge-

steigerte Resorption von Darmgiften infolge der starken Durchblutung des Darms (nach Becher [28 u. 29]).

Hist. ist im Blut mehrfach (s. o. nachgewiesen; es dient also sicher als Transportorgan für diesen Stoff. An einen Zusammenhang zwischen dem Gehalt im Darminhalt und in den Organen denkt man auch, wenn man liest, daß

1. bei Ileus und Peritonitis Hist. bedeutend im Körper vermehrt ist (Akiyama [7, 8]);
2. einesteils die Toxizität des Dünndarminhalts von der Art der Fütterung abhängt: nach Fleischfütterung ist sie am stärksten (Becher [27, 28, 29]), andererseits Takebayashi [311] betont, daß fleischfressende Tiere in ihren Geweben mehr Hist. besitzen als pflanzenfressende.

Eine Überschwemmung mit dem Gift auf dem Blutwege wird dadurch vermieden, daß — zumindest unter physiologischen Umständen — soviel Hist. zerstörende Barrieren passiert werden müssen, daß der verbleibende Rest an Hist. nur sehr gering sein kann. In praxi bedeutet das, daß man einem Tier das Vielfache der tödlichen Dosis i. v. ohne Schaden injizieren kann, wenn dies nur ganz langsam vorgenommen wird. Entsprechende Versuche liegen von Oehme [258] sowie von Guggenheim und Loeffler [135] vor. — Entgiftet, d. h. abgebaut, wird das Hist. durch ein Fermentsystem, wobei ein Molekül NH_3 frei wird (nach Abderhalden [1]). Dies Ferment wurde zunächst Histaminase genannt, doch bezeichnet man es heute allgemeiner als Diaminoxydase, da es u. a. auch aus Putrescin, Kadaverin, Agmatin, Spermin Ammoniak abspaltet (Zeller zit. nach Werle [336]; n. Abderhalden [1]). Optimales Milieu ist eine Wasserstoffionenkonzentration von P_H 6,8—8 und eine Temperatur von etwa 38 °. Es ist besonders in der Niere und Darmschleimhaut vertreten, daneben wurde es im Pankreas und Nebenniere sowie im Blut, in den Muskeln der Milz, der Lunge und der Blase gefunden. Die Leber ist im Verhältnis zu ihrer sonstigen entgiftenden Bedeutung in auffallend geringer Weise in der Lage, Hist. unschädlich zu machen (Popielski [268]; Koeßler und Hanke [195]; Dale und Laidlaw [64]; Guggenheim und Loeffler [135]; Meakins und Harrington [243]; Ivy und Javois [175]). Bei Durchströmungsversuchen erwies sich auch das Herz als außerordentlich wenig imstande, größere Mengen Hist. aus dem Blut zu entfernen (Best und Mac Henry [37], Mac Gregor und Peat [223]). Histaminase fehlt in diesen Organen anscheinend ebenso wie in Haut und Magenwand (nach Gaddum [107]). Nach Takebayashi [311] ist das Ferment u. a. vermehrt bei Milzexstirpation (Nakamura [256]) und bei Blockierung des reticulo-endothelialen Systems. Diesem System wird ja (besonders dem Gefäßendothel, der Leber u. a.) eine maßgebende Rolle als „Schockorgan" beigemessen (u. a. Kramer [202]; n. Sturm [303]).

Auch Pfeiffer [264] konnte beispielsweise nachweisen, daß nach Blockierung des R. E. S. der Verbrennungsschock — und dabei ist doch höchstwahrscheinlich Hist. im Spiel — ausbleibt. Demgegenüber vertrat Küpper [207] die Ansicht, gerade das Reticulo-Endothel sei der Kernpunkt des Kampfes des Organismus gegen das Hist. Schließt man sich der letzteren Auffassung an, könnte der Befund von T. so gedeutet werden, daß nach Ausfall eines wichtigen Hist. entgiftenden Organs es nun zu einer kompensatorischen Hypertrophie der anderen Histaminase produzierenden Gewebe kommt. — Best und Mac Henry [37] stellten wirksame Extrakte aus Nierenpulver her. Tachikawa und Nakaima [310] benutzten Niere und Darmschleimhäute entmilzter Tiere dazu; auch Torantil ist ein Darmschleimhautprodukt.

Der dritte Weg, die Umwandlung von Histidin zu Histamin unter dem Einfluß ultravioletten Lichtes, ist, wie Ellinger [80] 1928 es zeigte — ebenso Bourdillon, Gaddum und Jenkins [42] sowie Holtz [166] — und Holtz [167] 1934 es auch chemisch bewies, unter bestimmten Bedingungen möglich (dagegen Szendrö [308]). Allerdings geht dieser photochemische Prozeß nur bei Strahlen von kürzerer Wellenlänge als 290 mμ vor sich; optimal sind Strahlen unter 265 mμ (Bourdillon, Gaddum und Jenkins); selbst dann ist allerdings die Ausbeute an Histamin geringer als 1 %. Dies ist anscheinend auf die zu gleicher Zeit stattfindende Zerstörung der Substanz durch ultraviolette Strahlen (auch hier Bedingung: unter 265 mμ) zurückzuführen, wie dies Ellinger [81] am überlebenden Meerschweinchendünndarm zeigen konnte.

Aus diesen Darlegungen geht hervor, daß die Hyperämie der Haut bei Sonnenbrand wohl nicht auf eine Umwandlung des Histidins in das gefäßwirksame Hist. zurückzuführen ist, wie dies Ellinger annahm. Denn

1. ruft Bestrahlung mit Licht von der Wellenlänge von etwa 300 mμ zwar die typische Hautreaktion hervor, andererseits verwandeln solche Strahlen keineswegs in vitro Histidin in Hist.;
2. durchdringen die Strahlen unter 265 mμ, die in vitro Histidin-Umwandlung bewirken, die oberflächlichen Hornschichten der Haut nicht, können also auch nicht physiologische Reaktionen hervorrufen.
3. Der chemische Vorgang der Histamin-Entstehung geht innerhalb weniger Sekunden vor sich; die Veränderungen an der Haut werden dagegen erst nach gewisser Zeit sichtbar (z. T. nach Gaddum [107]).

Nach Gaddum beruht die vermehrte Durchblutung der Haut bei Sonnenbestrahlung auf dem Freiwerden von H-Substanzen (Lewis) (so gut wie sicher [Gaddum] identisch mit Hist. oder einer Hist.-Verbindung). Diese sind anscheinend dauernd in den Zellen,

besonders der Epidermis, in inaktiver Form vorhanden (Dale [62]). Auch Tarras-Wahlberg [313] nimmt an, daß im Anschluß an eine Ultraviolettbestrahlung das gebundene Hauthistamin protrahiert freigesetzt werde. Die bisher angegebenen, scheinbar entgegengesetzten Ergebnisse bezüglich des Hauthistamingehalts nach Einwirkung von ultraviolettem Licht (Vermehrung: Kawaguchi [182], Loos [219], Isobe [174] bzw. Verminderung: Feldberg und Schilf [94]) können seiner Meinung nach durch die bei jedem Tier verschiedene Haut-Blut-Histamin-Quote, d. h. Verhältnis der Menge des in Haut und Blut extrahierbaren Histamins, erklärt werden. Krogh [206] spricht von gleichzeitigem Freiwerden von, im Gegensatz zu der H-Substanz (Lewis) nichtdiffundierenden, gefäßerweiternden H-Kolloiden. Dadurch wird die langsame Ausbildung von Hautreaktionen auf Bestrahlung, aber auch auf mechanische, chemische und elektrische Reize hin erklärlich. Zipf [343] wies in einer früheren Arbeit auf die Möglichkeit der Mitwirkung von Adenylsäure oder anderen Adenosinverbindungen dabei hin. Abderhalden [1] erwähnt in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie die denkbare Einwirkung von Hist. auf die Kapillaren unter dem Einfluß ultravioletter Strahlen. Habelmann [137] spricht von „der Ausschwemmung riesiger Mengen Hist. beim Sonnenbrand". —

In der chirurgischen Praxis hat diese Frage des radiogen bedingten Auftretens von Hist. eine gewisse Bedeutung erlangt durch die von Havlicek [150, 151, 152] propagierte Ultraviolettbestrahlung während der Operation bei Laparatomien. Er führt seine Erfolge ja gerade auf das Freiwerden kreislaufregulierender Stoffe, wie Histamin, Acetylcholin usw. zurück. Daß eine solche Erklärung bezüglich des Hist. nicht von der Hand zu weisen ist, geht aus obigen Ausführungen hervor. Eine gewisse Bestätigung dafür sind auch die Beobachtungen Krauses [203], die an arterio-venösen Anastomosen nach Ultraviolettbestrahlungen die gleichen Veränderungen wie Tischendorf [319] nach Hist.-Applikation feststellen konnte. Andererseits betonen Katz und von Strenge [179], daß die z. T. unbestreitbar guten klinischen Ergebnisse mit den bekannten schädigenden Wirkungen des Hist. unvereinbar seien. Sie weisen deshalb gerade auf den Histamin zerstörenden Effekt der Strahlen hin und deuten so den günstigen Einfluß des ultravioletten Lichtes.

Die biologische Wirksamkeit des Hist. besteht in seiner

unzweifelhaften Wirkung als Hormon der Magensaftabsonderung;

zweifelhaften Wirkung als Kapillarhormon;

als Herzhormon ist es nicht aufzufassen.

Ferner sind die Beziehungen zum Vitamin B und C und zur Nebenniere von Interesse.

Die Wirkung des Hist. auf die Magensaftabsonderung ist schon seit langem in einer großen Anzahl von Veröffentlichungen be-

schrieben (Lit. bei Küpper [207] und Feldberg und Schilf [94]). Ebenso ist seit geraumer Zeit bekannt, daß perorale und intravenöse Applikation sowohl beim Tier (Popielski [267], Rothlin und Gundlach [283], Koskowski [199, 200]) als auch beim Menschen (Stuber und Nathansohn [301, 302], Delhougne [69]) gar keinen oder einen im Vergleich zur Wirkung bei subkutaner Injektion ganz unbedeutenden Erfolg hervorruft. Der Angriffspunkt ist, wie insbesondere aus den Versuchen von Suda [306] und Ivy und Javois [175] am nervenlosen Magenblindsack hervorgeht, nicht am extragastralen parasympathischen Nervensystem zu suchen. Zweifellos beruht die Sekretion auf einer direkten Wirkung der Base auf die Drüsenzellen selbst (Gaddum [107]), wenngleich Sturm [304] in seinen „Grundbegriffen der inneren Medizin" 1941 S. 115 noch von dem Weg über eine starke Vagusreizung spricht. Beim Passieren der Sekretionszellen des Magens wird nach Takebayashi [311] anscheinend die chemische Konstitution des Hist. verändert. Die Umwandlung findet an der Seitenkette statt, da später in den Speiseresten basische Imidazolkörper auftreten, die jedoch keine pharmakologische Wirksamkeit entfalten. Sato hält eine Überführung in Histidol für möglich [287]. Komarow [197] jedoch vertrat die Ansicht, daß auch im Magensaft Hist. vorhanden sei. Dieses sei dann für eine Sekretion der Magendrüsen verantwortlich, wenn man Magensaft intraperitoneal injiziere. Küpper [207] meinte 1930 bei einer kritischen Sichtung der damaligen Literatur, es ließen sich für die von mehreren Autoren erörterte Identität des Hist. mit Gastrin keine Anhaltspunkte gewinnen. Auch Feldberg und Schilf [94] sahen in ihrer im gleichen Jahr erschienenen Monographie gewisse Unterschiede. Dagegen hielt Gaddum [110] 1937 es so gut wie für sicher, daß der wirksame sekretionsfördernde Bestandteil der Magenschleimhaut das Hist. sei. Abderhalden [1] 1941 bezeichnet Gastrin und Hist. als identisch. Die Sekretion besteht in einer vermehrten Wasser- und Säureproduktion, die aber nicht parallel miteinander verlaufen (Gilbert, Benard und Bouttier [123], Mogena und Fernandez [251] u. a.); die Pepsinabsonderung dagegen ist nicht vermehrt (nach Gaddum).

Auf Pathologie und Klinik der Magenkrankheiten hat die Feststellung der Bedeutung der Base bei der Magensaftabsonderung insbesondere in zwei Punkten befruchtend gewirkt:

Die Tatsachen, daß diese unter Umständen nach subkutaner Injektion von Hist. (2 ccm) noch erfolgt, wenn andere Reizmethoden wirkungslos sind, hat zur Aufstellung des Begriffs der „histaminrefraktären Achylia gastrica" geführt. Sie ist als Zeichen schwerster, wenn auch nicht irreparabler Schleimhautschädigung aufzufassen. Somit spielt der Ausfall dieser Probe eine wichtige Rolle bei der Abgrenzung der verschiedenen Magenkrankheiten; histaminrefraktäre

Achylie ist z. B. die conditio sine qua non zur Diagnose der perniciösen Anämie.

Bei der noch immer nicht befriedigend geklärten Ätiologie der Geschwürskrankheit ist es nicht verwunderlich, daß in einer übermäßigen Histaminproduktion die primäre Störung gesehen wurde. Versuche ergaben, sowohl bei Injektion in die Muskelschicht des Magens (O'Shaugnessy [260]) als auch bei subkutaner Einverleibung (Mac Illroy [224], Büchner, Siebert und Molloy [46], Harde [146], Matsueda [235]), tatsächlich das Auftreten von Geschwüren, die pathologisch-anatomisch peptischen Ulcera gleichzusetzen waren. Graulich [133] hingegen konnte die Wirkung dauernder subkutaner Hist.-Injektionen bei Hunden nicht bestätigen. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß auch Matsueda [235] bei Hunden nur in 33 % Geschwüre erzielen konnte, während er bei Meerschweinchen in 60 % Erfolge hatte. Bemerkenswert ist der Hinweis, daß Ulcera nur auftraten, wenn die Tiere hungerten (Büchner, Siebert und Molloy [46], Strömbeck [300], Brummelkamp [45]); ja, Brummelkamp erhielt an Ratten bei zeitweiliger längerer Nahrungsenthaltung auch ohne Hist. Geschwüre. Veränderungen an den Gefäßen fanden sich nicht (Matsueda [235]); es ist also wohl die durch die Base bedingte Überproduktion an freier Magensäure verantwortlich zu machen. Daß bei der Pathogenese auch eine durch Hist. zustandekommende Plasmadurchtränkung der Magenwand im Sinne einer „serösen Entzündung" eine Rolle spielen könnte (Eppinger und Leuchtenberger [87]), soll hier nur erwähnt werden. Kirch [190] beobachtete gelegentlich Schleimhautnekrosen. — Allgemein in diesem Zusammenhang sind klinische Beobachtungen (Bergk [33] u. a.) interessant, die Auftreten von Duodenal-Ulcera nach schweren Verbrennungen zum Thema haben. Es wird auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Verbrennung und Geschwürsbildung geschlossen. Dies erscheint insofern beachtenswert, als ja die Allgemeinerscheinungen bei größeren Verbrennungen wohl auch als Hist.-Wirkungen aufzufassen sind.

Kurz erwähnt werden soll, daß auf Vorschlag von Weiß und Mitarb. [298, 330—33] das dem Hist. nahestehende Histidin bei Therapie des Ulcus Anwendung findet; eine 4 %ige Lösung von l-Histidin-Monohydrochlorid ist als Larostidin im Handel. Man glaubt, daß bei Ulcus-Kranken die Magen- und Darmschleimhaut einen Mangel an Histidin aufweist. Nach Weiß [329] wäre für die Heilung der Geschwüre das Tryptophan, für die Verhütung das Histidin verantwortlich. Die Ergebnisse sind allerdings widersprechend:

Wu [340] konnte im Gegensatz zu Weiß und Aron im Tierexperiment bei Hunden das Auftreten von Geschwüren bei Zufuhr von Histidin nicht verhindern;

Königsberg [194] aus der Konjetznyschen Klinik lehnt die Histidintherapie ab;

auch nach Kalk [177] stellt diese Behandlung keinen wesentlichen Fortschritt dar.

Dagegen sahen u. a. Rodriguez [279], Uhlenbruck und Norpoth [322] sowie Franck [103] gute Erfolge; auch Thür [318] wendet das Präparat an.

Sollte sich die Histidintherapie auch in Zukunft durchsetzen, so müßten wir wohl unsere Vorstellung vom schädigenden Einfluß des Hist. bezüglich des Ulcus ventriculi fallen lassen. Bei der nahen chemischen Verwandtschaft beider Stoffe und der leichten Umwandlungsmöglichkeit des Histidins erscheint es ausgeschlossen, daß beide Substanzen so diametral entgegengesetzte Eigenschaften besitzen. Allerdings läßt sich eine antagonistische Wirkung auch am Dünndarm feststellen: Histidin hemmt hier die kontrahierende Wirkung des Histamins (nach Abderhalden [1]).

Auf die übrigen Drüsen übt Hist. in biologischen Dosen wohl keine Wirkung aus. Pharmakologisch sind festzustellen:

erhöhte Speichelsekretion,

erhöhte Darmsaftsekretion. Auslösender Reiz dafür ist wahrscheinlich Übertritt des gegen die Norm vermehrt sauren Mageninhalts (Lim, Matheson u. Schlapp [217]). Ein gleicher Mechanismus scheint bei der

Pankreas- und Gallensekretion vorzuliegen (Lim u. Schlapp [218]). (Andererseits berichtet Molinari-Tosatti [252] von einer Pankreassekretion auch nach Abbinden des Pylorus und der Gallenblase.)

Hist. ist in fast allen Organen anzutreffen (s. o.), und wegen der außerordentlichen Wirksamkeit der Base vermutete man, daß diese auch eine physiologische Bedeutung haben müßte. Insbesondere wurde dabei an einen hormonartigen Effekt auf die Steuerung der Gefäßweite gedacht: ihr Freiwerden bzw. ihre Bildung als Zwischenprodukt des intermediären Eiweißabbaues bei unvollständiger Verbrennung stelle eine chemische Selbstregulierung des Gewebes dar. Diese Hypothese, von Ebbecke [77] 1926 aufgestellt, wurde gestützt bzw. für glaubwürdig erachtet u. a. durch Best, Dale, Dudley und Thorpe [36], Gänsslen [110] sowie Lewis [215]. Sie wurde auch in Zusammenhang gebracht mit der Blutansammlung bei der Entzündung; bei der reaktiven Hyperämie nach vorübergehender Kreislaufunterbrechung (Barsoum und Gaddum [20]) und bei der Muskelarbeitshyperämie (Anrep und Barsoum [13], Ambache und Barsoum [12]; s. auch die Darstellung bei Abderhalden [1]) fand diese Anschauung eine gewisse Bestätigung. Doch muß sie wohl heute dahingehend erweitert werden, daß noch andere gefäßerweiternde Stoffe, wie Adenosinverbindungen (Zipf [343], Rigler [274]; s. auch bei

Sturm [303]), vielleicht auch das von Frey und Kraut entdeckte Pankreashormon Kallikrein dabei mitwirken. Ein bündiger Beweis für all diese Theorien ist noch nicht erbracht. Auf die nervös reflektorische Beeinflussung der Gefäßweite sowie auf die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration dafür — zwei Punkte, die ebenfalls von großer Wichtigkeit sind — soll nicht eingegangen werden.

(Die Theorie von Schumacher [290] ist bei der Besprechung der Wirkung auf die arterio-venösen Anastomosen erwähnt.)

Es wäre also verfrüht, eine Identifizierung des Hist. als Kapillarhormon anzunehmen. Ebenso hat sich die Vermutung, die Wirkung des „Herzhormons" (Haberlandt, 1927 [138]) beruhe auf dem Hist. (Rigler [275], Zwaardemaker [347], nicht bestätigt, wenngleich seine Anwesenheit in Herzextrakten erwiesen ist (Thorpe [317]). Den Herzhormonpräparaten (Lacarnol) liegen jedenfalls adenosinartige Stoffe als therapeutisches Prinzip zugrunde.

Über die Korrelationen des Hist. zum Vitamin B-Komplex liegen Untersuchungen aus den 20er Jahren vor, als die Vitaminforschung noch sehr in den Kinderschuhen stand und auch der Aufbau dieses Wirkstoffes noch nicht bekannt war. Die Arbeiten aus der Zeit sind infolgedessen nur von bedingtem Wert. Aus ihnen ging eine gewisse Ähnlichkeit zwischen beiden Substanzen hervor. Diese machte sich besonders im Ausbleiben polyneuritischer Erscheinungen bei nur mit geschliffenem Reis, d. h. B_1-avitaminotisch gefütterten Tieren bemerkbar, wenn man diesen gleichzeitig Hist. applizierte (Lit. bei Küpper [207]). — Diese Anschauung muß heute nach Aufklärung von chemischer Konstitution, Wirkungsweise und Beziehungen zum innersekretorischen System als überholt gelten. Der Pyrophosphorsäureester des Aneurins ist bekanntlich integrierender Faktor im Kohlehydratstoffwechsel. Diese Phosphorylierung aber ist abhängig von der Nebennierenrinde (Laszt [212]; im übrigen s. Einhauser [79]). Bei dem Gegensatz Corticosteron-Histamin andererseits muß also wohl eher ein Antagonismus zwischen dem Vitamin und der Base angenommen werden; bei anderen Faktoren (B_2) des Komplexes liegen die Verhältnisse ja ähnlich.

Nach Takebayashi [311] ist schon bei experimenteller Histaminvergiftung mäßigen Grades eine deutliche Abnahme von reduziertem Glutathion in verschiedenen Organen erkennbar. Daraus sei der Schluß zu ziehen, dieses reduzierte Glutathion besitze die Fähigkeit, Hist. im Sinne der Reduktion zu zerstören. Andererseits beobachteten Holtz [168] sowie Holtz und Heise [169] im Reagenzglas bei Anwesenheit von Sauerstoff und Gutathion oder ähnlich wirkenden Substanzen gerade eine teilweise Umwandlung von Histidin in Histamin. Takebayashi empfiehlt bei Krankheitsbildern mit Histaminvergiftung Verabreichung von Vitamin C, da ja neben dem Glutathion, der Fumarsäure u. a. bekanntlich die Ascorbinsäure eine

wichtige Rolle als Redoxkatalysator spielt. Die dem Hist. antagonistische Wirkung des Vitamin C, die in jüngster Zeit u. a. auch von Severi und Berganini [293] geschildert wurde, kann man sich außer der Annahme einer direkten Hist.-Entgiftung noch auf drei anderen Wegen erklären:

1. Schon bei geringen Hist.-Dosen kommt es zu erheblicher Hypoxämie, der ein erhöhter Sauerstoffbedarf der Gewebe entgegensteht. Die Bedeutung einer Zufuhr von Ascorbinsäure könnte infolgedessen in einer Stützung des peripheren Oxydationsstoffwechsels gesehen werden.

2. Vitamin C wird, in Gemeinschaft mit dem Anti-Permeabilitätsfaktor P, eine endothelzellendichtende Eigenschaft zugeschrieben. Bei seiner Zufuhr wird also die Durchlässigkeit der Gefäße herabgesetzt, die Resorption des Hist. herausgezögert und so seine Folgeerscheinungen gemildert.

3. Bei der Bedeutung, die Vitamin C nicht nur bei der Bildung, sondern auch bei Abgabe und Wirkung des Nebennierenrindenhormons spielt (u. a. in jüngster Zeit Giraud u. Mitarb. [125—128]), liegt eine indirekte Einwirkung auf dem Weg vermehrter Hormonproduktion auf der Hand.

Experimenteller Verbrennungs- und anaphylaktischer Schock — beide sind so gut wie sicher auf Histaminämie zurückzuführen — werden bei Zufuhr von Cortin besser überstanden (nach Gollwitzer-Meier [130]). Entfernen der Nebenniere setzt bei Katzen (Dale [66]), Kellaway und Cowell [185]) und Ratten (Marmorston-Gottesman und Gottesman [230], Scott [292]) die Widerstandsfähigkeit gegen Hist. um ein Vielfaches herab. Durch Injektion von Rindenhormon kann man diese jedoch wieder auf die Norm zurückführen (Marmorston-Gottesman und Perla [231], Wyman [341]). Ob diese Resistenzverstärkung direkte Folge vermehrter Corticosteron-Verabreichung ist, erscheint zweifelhaft. Denn einerseits kann man eine allgemeine Förderung des unter der Histamin-Hypoxämie beeinträchtigten Stoffwechsels durch Aufrechterhaltung der Phosphorylierung beim Kohlehydratabbau denken. Andererseits übt das Hormon bekanntlich einen maßgebenden Einfluß auf K-Na-Haushalt sowie den Wasser- und Salzaustausch zwischen Blut und Gewebe aus; diese aber sind als sekundäre Folgen der durch die Base bedingten erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße gründlich in Unordnung geraten. — Thaddea [315] stellte bei Addisonkranken nach Hist.-Injektion eine stärker und länger anhaltende Blutdrucksenkung fest als beim Gesunden, die auch nicht von einer Blutdrucksteigerung gefolgt war. Beim Addisonismus fand sich ein ähnliches Verhalten in abgeschwächter Form. Durch Injektion von Rindenhormon sowie durch eine Na-reiche, K-arme Diät konnte das Blutdruckverhalten wieder normalisiert werden. In neuester Zeit wird die Cortinwirkung

darin gesehen, daß dieses die durch Nebennierenentfernung verlorengegangene Befähigung verschiedener Gewebe, Hist. zu zerstören, wiederherstellt (Rose [280]). Es könnte also als „Aktivator der Histaminase" aufgefaßt werden. —

Auch das Hormon des Nebennierenmarks, Adrenalin, zeigt ein antagonistisches Verhalten dem Hist. gegenüber bezüglich der Einwirkung auf den Tonus der kleinen Gefäße. Dies geht beispielsweise aus den Versuchen Schenks [284] hervor, der 15 mg Hist. ohne Schaden einem Menschen subkutan injizieren konnte, wenn er gleichzeitig 1,5 mg Adrenalin zuführte. Adrenalin hebt die durch Hist. hervorgerufene Kontraktion des Uterus auf (Sugimoto [307]). Auf die Adrenalinhyperglykämie hat die Base jedoch weder intra vitam noch in Durchströmungsversuchen der Leber einen Einfluß (Schenk [288, 289], Kunika [208]). Kellaway und Cowell [186] stellten 1923 eine Adrenalinausschüttung nach Einführung von Histamin in den Kreislauf fest, die sich nicht nur in einer sekundären Blutdruckerhöhung (Burn und Dale [48], sondern z. B. auch in einer Sekretionsverminderung der Speicheldrüsen zeigte. Auffallend ist aber, daß die Veränderungen im Blutzuckerspiegel nicht mit der Adrenalinämie in Zusammenhang stehen. La Barre [210] sah nämlich den für Hist. charakteristischen Anstieg auch nach beiderseitiger Paranephrektomie. In gleicher Richtung liegt die Beobachtung, daß die Durchströmungsflüssigkeit einer isolierten Kaninchen- bzw. Froschleber einen erhöhten Zuckergehalt aufweist (Schenk [288]). Die Ergebnisse von Holtz [165] können allerdings entgegengesetzt gedeutet werden. Er bestrahlte Serum mit ultraviolettem Licht — dabei bildet sich Hist. [166] — und durchströmte damit isolierte Warmblüterlebern. Es zeigte sich aber meist kein Einfluß auf die Glykogenmobilisierung. Von Interesse ist eine Arbeit von Lee und Richter [213], wonach bei Adrenalinhyperglykämie 15—25 mg Glykogen pro Gramm Leber und pro Stunde abgebaut werden. Bei den Meerschweinchen La Barres [208] betrugen aber die Glykogenverluste schon bei wesentlich kürzerer Einwirkung rund 5,5—5,8 g pro 100 g Leber. Aus dieser rechnerischen Überlegung geht hervor, daß auch ein auf höchsten Touren laufendes Organ außerstande wäre, derartig große Kohlehydratausschwemmungen zu bewirken. Feldberg und Schilf [94] halten eine Mitbeteiligung des Hormons für möglich; eine wesentliche Rolle spielt es bei der Hist.-Hyperglykämie nicht. Dale [66] ebenso wie Kellaway und Cowell [186] benutzten die durch Entfernung des obersten Halsganglions überempfindlich gemachte Katzenpupille als Versuchsobjekt. Letztere zeigten — durch Entfernen der Nebenniere — zwar eindeutig, daß die Mydriasis auf erhöhte Adrenalinabgabe zurückzuführen sei, andererseits aber, daß auch nach Splanchnicusdurchtrennung eine, wenn auch geringere, Hormonausschüttung stattfinde. Auch Szygielski [309] bewies die direkte Reaktion der Drüse auf Hist., indem er kleine Dosen

in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca injizierte. Bei Katzen — nicht jedoch bei Kaninchen — fand er einen nicht durch Atropin beeinflußbaren Blutdruckanstieg. Burn und Dale [48] beobachteten ein Ausbleiben dieser sekundären Erhöhung bei Herausnahme der Nebennieren. Demgegenüber sahen Mateeff und Schneider [234], daß beidseitige Unterbindung der Nebennierenvenen ohne sichtbaren Einfluß auf die Kreislauferholung ist. Ähnliche Ergebnisse erhielten Feldberg [93] sowie Alexiu [10]. Wenn somit im übrigen eine unmittelbare Einwirkung auf das Nebennierenmark nicht zweifelhaft erscheint, so ist also doch eine Beteiligung bei der Blutdruckregulation fraglich. Zunächst wird man daran denken — besonders bei Betrachtung der Befunde S.'s —, daß vielleicht das Verhalten gegenüber der Base bei den verschiedenen Tierarten unterschiedlich ist. Doch ist diese Erklärung nicht stichhaltig. Zwar führten alle obengenannten Autoren, die für ein vermehrtes Freiwerden von Adrenalin eintreten — außer S. — ihre Versuche nur an Katzen aus; doch auch Feldberg und Alexiu arbeiteten mit diesen. Dann ist die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß unter Hist. — zwar nicht eine erhöhte Abgabe von Adrenalin in die Blutbahn, aber — eine Änderung der Empfindlichkeit der Erfolgsorgane gegenüber dem Hormon eintritt. Eine solche Sensibilisierung nach kleinen Dosen nehmen Feldberg und Schilf [94] an. Eine Stütze findet diese Theorie in den Beobachtungen von Findeisen und Szantó [96], die an

sympathico-hypotonischen Patienten nach Operationen Adrenalin-Überempfindlichkeit,

sympathico-normotonischen Patienten nach Operationen unveränderte Adrenalinempfindlichkeit,

sympathico-hypertonischen Patienten nach Operationen verminderte Adrenalinempfindlichkeit

fanden. Diese Verschiebung der Adrenalinempfindlichkeit war nicht mit hormonalen Einflüssen oder durch die postoperative Acidose zu erklären. Vielmehr halten diese Autoren es für naheliegend, dafür die bei und nach der Operation freiwerdenden Eiweißzerfallsprodukte (Hist. u. a.) verantwortlich zu machen. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß Burn und Dale [48] einen sekundären pressorischen Effekt, den sie, wie oben angedeutet, auf eine vermehrte Adrenalinabsonderung unter Histaminwirkung zurückführen, nur bei Katzen mit schon niedrigem Blutdruck, d. h. doch sympathico-hypotonischen Tieren, fanden (allerdings Alexiu [10]!).

Faßt man alle diese Berichte über die Beziehungen Hist.— Nebennierenmark zusammen, so erscheinen doch einige Punkte dieses Fragenkomplexes nicht restlos geklärt. Man muß deshalb bei allen als Sympathicuswirkung aufgefaßten Erscheinungen, die nach Verabreichung der Base auftreten, nebenher prüfen, ob diese nicht etwa durch direkte Beeinflussung

a) der sympathischen Nervenendigungen bzw.
b) der vegetativen Zentren selbst
zustandegekommen sind. Bei allen Erörterungen darf außerdem
c) die reflektorische Selbststeuerung des Organismus nicht außer acht gelassen werden.

Ich will deshalb gleich an dieser Stelle die Korrelationen zum Nervensystem behandeln.

Früher wurde dem Hist. eine elektive Affinität zu den parasympathischen Nervenendigungen zugeschrieben (Rothlin und Gundlach [283]; bezügl. Herz: Viotti [325]; bezügl. Magensaftsekretion: Keeton, Koch und Luckhardt [183]). In neuerer Zeit sprechen u. a. Sturm [304] S. 115 u. S. 220, Sturm und Dauter [305] und Habelmann [137] von der Base als Vagusreizmittel. Auch die Tatsache, daß denervierte Darmteile (Gasser zit. nach Gaddum [107], Esveld [90]) und Bronchien (Weber [326, 327]) weniger empfindlich sind als normale Gewebe, wurde im Sinne einer nervös-vermittelten Wirkung aufgefaßt. Die jetzigen Anschauungen sind meist zurückhaltender. Schon die Tatsache, daß die Base teils auf sympathisch, teils auf parasympathisch innervierte Organe erregend einwirkt, läßt eine direkte Beeinflussung von Drüse bzw. glatter Muskelzelle für wahrscheinlicher erscheinen. Die schon oben erwähnten Versuche von Suda [306] sowie Ivy und Javois [175] (weitere Lit. s. bei Küpper [207]) betr. des Angriffspunktes beim Effekt auf die Magendrüsen sowie die Untersuchungen über den Ort der Einwirkung an der Muskulatur der Bronchien (Gaddum [107]: zweifellos direkte Einwirkung; ähnlich Feldberg und Schilf [94], der Harnblase (Macht [221]), des Verdauungstraktes (s. bei Küpper [207]), am Herzen (Gunn [136]), ebenso wie an den Gefäßen (Dale und Richards [66], Ranson, Foubion und Ross [269]) weisen in gleicher Richtung. Immerhin ist für verschiedene Reaktionen das Vorhandensein eines vagotropen Effekts nicht von der Hand zu weisen. So wird nach den Versuchen Koskowskis [199 u. 201] der Reiz zur Darmdrüsensekretion durch den Parasympathicus vermittelt. Besonders gilt dies aber für die Erklärung der oft (Chambers und Thompson [52], La Barre [209, 211], Katzenelbogen und Abramson [181], Menten und Krugh [246], Carusi [51] u. a.) beobachteten Hist.-Hyperglykämie. La Barre [209—11] zeigte, daß Veränderungen im Hormonspiegel dafür nicht die Ursache wären. Auch Blockierung des Sympathicus mit Ergotamin, Decerebrierung oder Vagotomie in Höhe des Halses ergaben keinen Abfall des erhöhten Glukosespiegels. Erst durch vorhergehende Atropingaben konnte eine Kohlehydratvermehrung im Blut unterdrückt werden. La Barre sieht deshalb Reizung der parasympathischen Änderungen an der Leber als das ursächliche Moment an. Feldberg und Schilf wenden sich allerdings gegen diese „chemische Anatomie"; sie weisen auf die Schwierigkeit hin, eindeutig den An-

griffspunkt eines Pharmakons zu bestimmen. Der Gedanke, daß die Zuckermobilisierung ausgerechnet durch den Vagus vermittelt werden soll, ist ja auch ungewohnt. Im allgemeinen machen wir doch eher den Sympathicus dafür verantwortlich. — Eine Beeinflussung der sympathischen Endigungen lehnen Feldberg und Schilf weder ab, noch halten sie sie für bewiesen. Über Einwirkung auf motorische Nerven habe ich keine Angaben gefunden. Sensible Nervenendigungen dagegen werden durch Histamin erregt (Juckreiz der Haut, Brennen und Beißen auf der Zunge), wie dies Heubner [162] beschrieben hat. Doch sind dazu erheblich höhere Konzentrationen erforderlich als zu der Wirkung auf die Kapillaren. Andererseits spricht Havlicek [151] gerade von den „ausgezeichneten schmerzstillenden Eigenschaften bei örtlicher Anwendung" (möglicherweise meint er damit aber nur die therapeutischen Erfolge bei rheumatischen Beschwerden: s. u.).

Die Frage nach einem direkten Einfluß von Hist. auf die nervösen Zentren wird verschieden beantwortet:

Pilcher und Sollmann [265] leugnen es,

Weber [326, 327] tritt dafür ein; nach

Kramer [202] wirkt es narkotisch auf das Zentralnervensystem.

Miyoshi [250] konnte bei Kaninchen durch Hist.-Inj. epileptische Anfälle hervorrufen; er sieht in den corpora quadrigemina das epileptische Krampfzentrum und schließt aus seinen Versuchen, daß das bei Verletzungen des Großhirns entstehende, die Steigerung der Erregbarkeit des Vierhügelkörpers bewirkende Toxin vielleicht Hist. oder eine ähnliche Substanz ist.

Wenn auch eine Beteiligung des Hist. beim Zustandekommen der Epilepsie als durchaus möglich erscheint, so ist m. E. damit allerdings keineswegs ein direkter Einfluß auf das ZNS erwiesen. Nach der Darstellung von Fischer-Wasels [97] ist wohl vielmehr erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand mit toxischer Schädigung des Gewebes, verbunden mit vorhergegangenem Arteriospasmus, verantwortlich zu machen.

Weinberg [328] zufolge reagiert ein gesunder nichtnarkotisierter Hund auf Injektion sehr kleiner Mengen in den Hirnventrikel zunächst mit einer deutlichen Blutdrucksteigerung. Er führt sie auf Medulla-Reizung (Fortleitung zu den Nebennieren, Beeinflussung der Adrenalinsekretion) zurück; sie sei aber auch nach Injektion anderer Reizstoffe in die Zisterne zu beobachten. Danach erfolge „nicht selten" eine langdauernde Blutdrucksenkung mit den Symptomen des Vasomotorenkollapses.

Bedford [30] sah keine vegetativen Erscheinungen nach Hist.-Applikation in den vierten Ventrikel.

Galamini [111] erhielt an der Kröte Symptome nach örtlichem Aufbringen, die auf eine Reizung des autonomen Systems hindeuteten.

Aus diesen z. T. recht widersprechenden Ergebnissen geht jedenfalls hervor, daß die Einwirkung auf die medullären Zentren keine überragende Rolle beim Zustandekommen der durch Hist. bedingten Erscheinungen spielt.

Auch für die unter Hist.-Einwirkung zu beobachtende initiale Bradykardie[1] ist nach Amann, Jarisch und Richter [11] wahrscheinlich nicht unmittelbare Erregung des Vaguszentrums verantwortlich. Ebenso kann nicht damit gerechnet werden, daß eine Beeinflussung über die Presso- und Chemo-Rezeptoren an der Carotis und Pulmonalis erfolgt. Der Herzeffekt wird — den genannten Autoren zufolge — vielmehr durch einen „kardio-kardialen Hemmungsreflex" ausgelöst, der seine Ergänzung in einer kardiovaskulären depressorischen Komponente hat. Sowohl der afferente wie der efferente Teil des Reflexbogens verlaufen über den Vagus. Dies schließen sie aus der — im Gegensatz zu Mc. Dowell [222] — beobachteten geringen, doch deutlichen Blutdrucksteigerung nach Vagusblockierung (starke Wirkung ist ja wegen der starken peripheren Drucksenkung des Hist. nicht zu erwarten). Die Parallele zur Beeinflussung der Herzfrequenz liegt auf der Hand. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Dale und Laidlaw [65], die ein Ausbleiben der Hist.-Bradykardie nach Vagotomie beschrieben. Ausgangspunkt für diesen Reflex sind die sensiblen Nervenendigungen an Herz und Herzbeutel. Es wird die — allerdings unbewiesene — Vermutung erörtert, daß Hist. allgemein der physiologische Übertragungsstoff bei der Erregung dieser kardialen Rezeptoren sei.

Da Verschiebungen im Blutbild heute als Leistungen des vegetativen Systems gedeutet werden, sollen diese gleich hier behandelt werden. Die Veränderungen bei den weißen Blutkörperchen sind allerdings wenig charakteristisch, und so ist es fraglich, ob sie überhaupt als spezifische Folgeerscheinungen aufgefaßt werden können. Flatow und Hüttel [98] wiesen auf den übereinstimmenden Ablauf bei Infektionskrankheiten hin.

Am Menschen wurde teils Leukozytose (Motta [254], Andreoli und Lucchi [14], teils Leukopenie (Berri und Weinberger [35], Moretti [253]) beobachtet; nach Schenk [288] ist die Zahl der weißen Blutkörperchen unverändert.

Für die Katze wird eine Verminderung (Dale und Laidlaw [65]),

für Meerschweinchen und Hund Vermehrung (Flatow und Hüttel [98]) angegeben.

[1] Nach Feldberg und Schilf [94] sowie Sturm und Dauter [305] tritt allerdings eher Pulsbeschleunigung auf.

Am Kaninchen fand Paul [262] keine Umstellung, wogegen Backman, Edström, Graß und Hultgren [15] von einer Leukozytose sprechen. Flatow und Hüttel [98[hatten uneinheitliche Ergebnisse.

Bezüglich der Ausdifferenzierung des weißen Blutbildes überwiegt die Zahl der Autoren, die eine — zumindest relative — Lymphozytose annehmen (Dale und Laidlaw, Berri und Weinberger [35], Gerli [122] und Moretti [253]). Eine solche gilt aber als Symptom des Vagotonus bzw. der Vagusreizung, wogegen Tsutsui [320] behauptet, gerade Adrenalin rufe eine Vermehrung der Agranulozyten hervor. Er macht deshalb auch Mehrausschüttung von Adrenalin für die Lymphozytose verantwortlich; wahrscheinlicher ist eine Vagusreizung. Habelmann [137] führt die primär lymphozytäre Phase nach Operationen zurück auf

1. den durch die Inhalationsnarkose (Lungenreiz) bedingten Vagotonus,
2. die in den Organismus ausgeströmten Gewebszerfallsprodukte.

„An ihrer Spitze steht das Hist., das eindeutig den Vagus reizt." Auf den Anstieg der Erythrozytenzahl wird, da ausschließlich durch Bluteindickung bedingt, unten eingegangen.

Am isolierten Herzen (von Katze, Kaninchen, Hund, Meerschweinchen) wurde von vielen eine positiv chrono- und inotrope Wirkung gefunden (Lit. s. bei Gaddum [107]). Kleine Hist.-Dosen üben auf das in situ bzw. im Herz-Lungen-Präparat befindliche Organ eine Zunahme der Kraft und Frequenz aus (Dale und Laidlaw [63], nach Feldberg und Schilf [94]), größere Mengen schwächen das Herz (Dale und Laidlaw, Fühner und Starling [106]). Bei den am Ganztier ausgeführten Versuchen wird man immerhin auch Kreislaufreflexe und periphere Einflüsse berücksichtigen müssen. Dixon und Hoyle [71], Sturm [304] S. 40, sowie Sturm und Dauter [305] halten eine direkte Einwirkung sogar für zweifelhaft. Es sei auch noch einmal auf den schon oben erwähnten kardio-kardialen Hemmungsreflex (Amann, Jarisch und Richter) hingewiesen. Rühl [284] beobachtete am Hund nach großen Gaben starken Anstieg der Vorhofdrucke und Dilatation bei Verminderung des Minutenvolumens. Eine „Lungensperre" kann seiner Ansicht nach nicht als Erklärung angesehen werden, da hauptsächlich das linke Herz betroffen ist. Mangelnde Blutversorgung komme auch nicht in Betracht, so daß er — ähnlich wie Heinlein [158] — an muskuläre Insuffizienz denkt. Daneben bestehen Störungen in der Reizleitung, die sich in Arrythmie und Extrasystolen kundtun (s. auch Hashimoto [149]). Demgegenüber weist Kirch [190] auf den völlig negativen pathologisch-anatomischen Befund des Myocards hin. Die Erweiterung sei nicht Zeichen der Schwäche, sondern Ausdruck der Anpassung an erhöhte Anforderungen (steigender Pulmonalwiderstand bei sinken-

dem Gesamtblutdruck). Es sei also eine rein tonogene Dilatation. Die von R. angegebene vorwiegende Beteiligung von linkem Vorhof und Ventrikel müsse wohl auf frühere Schädigung zurückzuführen sein.

Das Froschherz reagiert ganz anders (Lit. bei Feldberg und Schilf [94]). Das schwach saure Hist.-Dihydrochlorid wirkt in sehr hohen Dosen hemmend, die reine Base dagegen positiv inotrop. Eine Klärung erfolgte durch Sigg [294]. Er konnte zeigen, daß die beobachteten Erscheinungen am Frosch — im Gegensatz zum Warmblüter — kein spezifischer Effekt des Gesamtmoleküls, sondern nur der NH_2-Gruppe ist. Die bei den Hist.-Salzen auftretenden Veränderungen werden also nur durch Verschieben der Wasserstoffionenkonzentration nach der sauren Seite ausgelöst, während bei der Base eine Ammoniakwirkung der Aminogruppe verantwortlich ist.

Die erregende Wirkung des Hist. auf den isolierten überlebenden Uterus des Meerschweinchens wird als biologisches Reagens benutzt. Die Uteri von Katzen, Hunden und Kaninchen antworten auf Verabreichung der Base in ähnlicher Weise, sind aber nicht so empfindlich. An der Gebärmutter der Ratte tritt meist Hemmung der Spontankontraktionen auf, während der Mäuseuterus sich auf kleine Hist.-Gaben hin zusammenzieht, auf große hin erschlafft; mittlere Dosen sind wirkungslos. — Hist. erregt den menschlichen Uterus. Die Substanz wurde deshalb als Wehenmittel versucht, hat sich aber wegen ihrer beträchtlichen Nebenerscheinungen, wegen der nur unbedeutenden Geburtsbeschleunigung u. a. bei dem Vorhandensein wirksamerer Präparate nicht durchgesetzt.

Es wirkt schwach erregend auf Ureteren (Rothmann [282], Gruber [134]) und auf die Harnblase (Adler [5] und Macht [221]); auch der m. retractor penis spricht mit Kontraktion an (Dale und Laidlaw [63]). Es hat eine antreibende Wirkung auf die Motilität der isolierten (Brugsch und Horsters [44], Erbsen und Damm [89], Halpert und Lewis [140]) wie auch der in situ befindlichen Gallenblase (Ivy und Oldberg [176], Branisteanu und Nicolesco [43]). Auf Grund dessen messen die letztgenannten Autoren der Base eine Bedeutung beim Zustandekommen der Gallenkoliken zu. Hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auf die umfangreichen pathologisch-anatomischen Veränderungen, wie sie Eppinger und Leuchtenberger [87] — allerdings unter Verwendung von Schockdosen — beschreiben. Neuerdings wird die Substanz therapeutisch bei Schmerzen nach Gallenblasenentfernungen angewandt (Sabaila [286]).

Die broncho-konstriktorische Wirkung wird von einer großen Anzahl von Untersuchern bestätigt (Lit. bei Küpper [207], Gaddum [107]). Bei fortgesetzter Hist.-Verabfolgung führt die erhöhte Beanspruchung der Muskulatur sogar zu einer Hypertrophie derselben, wie dies Kirsch [190] nachweisen konnte. Bei Meerschweinchen steht der Bronchospasmus überhaupt im Vordergrund der bei großen

Mengen auftretenden Erscheinungen; weniger ausgeprägt trifft dies auch fürs Kaninchen zu.

Auch auf die Muskulatur des isolierten überlebenden Darms übt die Base einen erregenden Einfluß aus (Dale und Laidlaw [63]). Besonders empfindlich ist auch hier, ebenso wie bei Versuchen am Uterus, das Meerschweinchen (Guggenheim und Loeffler [135], Kendall und Shumata [187]), so daß dessen Ileum direkt zum biologischen Nachweis des Stoffes verwertet werden kann. Die minimal wirksame Dosis ist nach Guggenheim und Loeffler noch die außerordentlich starke Verdünnung von 1 : 40 000 000. In gleicher Weise findet sich, wenn auch in geringerem Maße, bei Katzen, Kaninchen, Hunden, Hühnern, Ratten, nicht aber bei Fröschen (s. o.), Muskelkontraktion. Die Wirkung läßt sich auch noch verfolgen, wenn die Ganglienzellen entfernt sind; allerdings ist sie dann wesentlich schwächer (Gasser zit. nach Gaddum [107], Esveld [90]). Hohe Dosen — auch hierbei ist die Konzentration entsprechend der Tierart verschieden — üben einen inhibitorischen Effekt aus (Olivecrona [259]).

Bei Untersuchungen in situ fanden Karlson und Luckhardt [176] an der Schildkröte hemmende Wirkung auf den Oesophagus, dagegen schwache Kontraktion am Magen. Auch Fonseca und de Carvalho [102] sowie Tattoni [314] berichten von einer Steigerung der Magenmotilität. In gewisser Übereinstimmung damit stehen Befunde von Bassi und Lanino [25], die an gastro-enterostomierten Mägen oft — nicht immer — eine Erhöhung der Peristaltik und des Tonus nach Hist.-Einspritzung feststellten. Sosina [297] spricht in einer Studie über den „Einfluß der operativen extraventrikulären Eingriffe auf die motorische Funktion des Magens" von postoperativen Spasmen. Diese wurden ausgelöst

1. durch den Schmerz des Eingriffs,
2. durch das Freiwerden histaminähnlicher Stoffe im Laufe der Operation.

Auf die Bewegungen der Darmmuskulatur, also in der Hauptsache auf Pendelbewegungen und Peristaltik, wirkt Hist. unterstützend. Dies konnte auch am Menschen mit Röntgenstrahlen nachgeprüft werden. Besonders ausgeprägt ist der Einfluß auf die Peristaltik des Dünndarms, später folgt eine Erregung des Colons. Nach Applikation entsprechender Dosen kommt es zur Defäkation.

Die Wirkung des Histamins auf die Gefäße ist, wie bereits 1910 Dale und Laidlaw [63] zeigten, nicht einheitlich. Es müssen deshalb die verschiedenen Teile dieses Systems gesondert besprochen werden.

Wie allgemein die glatte Muskulatur, so kontrahierte sich auch die Muskulatur isolierter Tierarterien bei Durchströmung mit histaminhaltigen Lösungen (Lit. bei Küpper [207], Feldberg und Schilf [94], Gaddum [107]). Plethysmographische Messungen ergaben

dagegen widersprechende Befunde: mal Zunahme, mal Abnahme des Umfangs einer Tierextremität. Dale und Richards [66] denervierten die Hinterextremität einer Katze. Danach trat maximale Erweiterung von Kapillaren und Arteriolen ein. Zunächst kehrte der Tonus der Kapillaren zurück; zu gleicher Zeit trat auch die erweiternde Wirkung des Histamin zutage. Andererseits zeigte bei unter Hist.-Einfluß stehenden Tieren die Denervierung an den Haargefäßen keine Veränderungen. Auf Grund dieser Versuche messen die genannten Autoren der Einwirkung auf die größeren Gefäße wenig Bedeutung zu. Es komme zwar stets eine Verengerung von Arterien (und Venen) zustande. Diese reiche aber oft nicht aus, um bei der gleichzeitigen mächtigen Erweiterung der Kapillaren Volumschwankungen zu verhindern. Die Differenzen bei den Ergebnissen führten sie auf den verschieden großen Einfluß des Kapillargebiets auf den allgemeinen Kreislauf zurück. Wo Grenze zwischen Gefäßverengerung und -erweiterung war, war unentschieden. Die früheren Versuche von Dale und Richards [66], die Untersuchungen von Burn und Dale [48] sowie Dale und Richards [67] über den unterschiedlichen Einfluß einerseits von Adrenalin und Pituitrin, andererseits von Barium und Ergotoxin auf die Hist.-Wirkung, ebenso mikroskopische Beobachtungen von Grant [132] am Kaninchenohr ließen vermuten, daß auf die Arteriolen ein konstriktorischer Einfluß ausgeübt würde. — Neuere Arbeiten haben diese Anschauung gründlich geändert; ja, auch die Wirkung auf die größeren Gefäße in ein anderes Licht gesetzt. Schon Ranson, Foubion und Ross [269] hielten eine Erweiterung der Arteriolen für möglich. Rich [272] sah am Omentum der Katze bei örtlicher Hist.-Anwendung und anschließender sofortiger Fixierung der Organe eine dilatatorische Wirkung auf dieselben. Ähnliche Beobachtungen wurden an der menschlichen Haut, dem Mesenterium und der quergestreiften Muskulatur der Katze gemacht (Lit. bei Gaddum [107]). Ganter und Schretzenmayr [114—120] fanden eine Tonusabnahme nicht nur der Arteriolen, sondern auch der größeren Arterien. Auch nach Mateeff und Schneider [234] kann die starke arterielle Durchblutungszunahme der Haut- und Muskelgefäße in der ersten und dritten Phase der Hist.-Wirkung nur durch die Annahme einer „Widerstandsherabsetzung im Gebiet des größten Strömungswiderstandes, also durch die Annahme einer Dilatation der Arteriolen, vielleicht auch sogar der größeren Arterien" erklärt werden. Nach Sturm und Dauter [305] ist beim Menschen die wenige Minuten nach Hist.-Injektion einsetzende Kapillarerweiterung in a l l e n Fällen mit einer Arterien- bzw. Arteriolenerschlaffung verbunden. Dies ließ sich besonders klar dadurch erweisen, daß ihre stufentonusphygmographischen Messungen Aufschluß nur über den Zustand des Arteriolensystems, nicht aber über das Kapillargebiet geben.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: es ist — entgegen den

Befunden bei den älteren künstlichen Durchströmungsmethoden und den daraus hergeleiteten Anschauungen von Dale und Richards — nicht nur eine Dilation der Kapillaren, sondern auch eine solche der kleinen, und wahrscheinlich auch der großen, Arterien anzunehmen. (Für die Lungengefäße trifft dies allerdings wohl nicht zu [s. bei Gaddum]; an den Coronarien sind die Ergebnisse je nach Tierart verschieden.)

Die oft beobachtete initiale Blutdrucksteigerung (Hochrein [164], Gollwitzer-Meier [130]) darf dann nicht als Folge chemischer Arteriokonstriktion, sondern nur als Ergebnis der Auspressung der Darmgefäße und der dadurch bedingten Zunahme des Minutenvolumens aufgefaßt werden (Mateeff und Schneider [234]). Möglicherweise spielt dabei noch eine primäre Herzwirkung mit.

Die oben angeführten Versuche von Dale und Richards [66] zeigen die überragende Bedeutung der Kapillaren bei der Hist.-Wirkung. An einer großen Anzahl von Untersuchungen an tierischen Organen ist das bestätigt (Hooker [171], Rich [272], Florey und Carleton [101], Eppinger, Laszlò und Schürmeyer [86], Hartmann, Evans und Walker [148], Killian [189], Doi [73] u. a.). Aber auch bei Menschen ist nach Ritzen (Eppinger [82]) oder Reiben (Sollmann und Pilcher [296]) der Haut die durch Gefäßerweiterung bedingte Rötung häufig beschrieben. Auch an der intakten Haut (Heubner [162]) kann man, allerdings erst bei höheren Konzentrationen, eine Reaktion beobachten.

Carrier [50] führte mikroskopische Untersuchungen an der menschlichen Cutis mit dem gleichen Ergebnis aus. Lewis und Grant [216] beschrieben eine dreifache Reaktion nach Hist.-Applikation:

1. Lokale Rötung: direkte Wirkung auf die Kapillaren.
2. Darum herum scharlachroter Hof: Folge der Erweiterung der Arteriolen (kommt zustande durch Axonreflex).
3. Quaddel oder lokales Ödem: zurückzuführen auf die erhöhte Durchlässigkeit der Wände.

Ebbecke [76] führte die Elektrophorese zum Einbringen von Hist. in die Haut ein. Dies Verfahren wird therapeutisch bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen und damit verbundener örtlicher Zirkulationsstörungen angewandt (die dabei benutzten ganz schwachen Verdünnungen bleiben nach Chimiak [53] ohne Einwirkung auf den Blutdruck). Intra- bzw. subkutan wird Hist. in kleinen Dosen u. a. bei chronisch obliterierender Arteriitis (Weissenbach und Perlès [334]), Arthrosis deformans, Ischias, Myalgien, Rheuma zur Hervorrufung örtlicher Hyperämien gespritzt (u. a. Ginoulhiac [124], Komavero [198]). Goinard [129] weist auf die Beobachtung des Zustandes der kapillaren Hautgefäße nach intrakutanen Hist.-Injektionen und die daraus zu ziehenden Schlüsse in der Gliedmaßenchirurgie hin.

Schon unter der Einwirkung kleiner Hist.-Dosen findet nicht nur eine Dilatation schon durchströmter Gefäßgebiete, sondern auch eine Neueröffnung bisher verschlossener Kapillaren statt (Rühl [284], Mateeff und Schneider [234]). Neben der Kapazitätszunahme des Endaufspaltungsgebiets in der Haut kommt es zu einer noch stärkeren Erweiterung der Kapillaren im Gebiet der quergestreiften Muskulatur. Dies nahmen schon Dale und Richards [66] an: Denn, würde sich die Hist.-Wirkung vorwiegend auf die Haut erstrecken, so müßten sich größere Unterschiede im Verlauf der Reaktion zwischen Haut und Muskelgefäßen zeigen. Dies ist aber, wie Mateeff und Schneider [234] in einer Analyse der peripheren Kreislaufeigenschaften des Hist. zeigten, nicht der Fall.

Diese Gefäßerweiterung, die sonst im Bereich des gesamten großen Kreislaufs auftritt, scheint allerdings in der Niere nicht stattzufinden (Dale und Laidlaw [63] u. a. im Gegensatz zu Mac Gregor und Peat [223] sowie Ganter und Schretzenmayr [113]).

Wie die arterio-venösen Anastomosen auf die Base reagieren, ist nicht ganz eindeutig. Doch ist gerade diese Frage im Hinblick auf die von Havlicek [150—152] eingeführte Ultraviolett-Bestrahlung bei Peritonitis von Bedeutung. Entquellung der hydraulischen Zellen der epitheloiden Muskulatur dieser Gefäßkurzschlüsse, d. h. Eröffnung der Anastomosen, durch allgemein gefäßerweiternde Mittel ist wohl nach den Untersuchungen von Vastarini-Cresi (zit. nach Clara [54—57], Clark [58] sowie Stolzenburg [299]) als sicher möglich anzusehen. Immerhin ist unentschieden, ob auch dem Hist. diese Fähigkeit zugeschrieben werden kann. Grant [132], neuerdings auch Tischendorf [319], beobachtete zwar am Kaninchenohr Dilatation dieser arteriovenösen Verbindungen. Havlicek baut seine ganze Lehre auf dem Freiwerden von Hist. und dessen eröffnendem Effekt auf die arteriovenösen Anastomosen auf. Katz und v. Strenge [179] konnten jedoch durch Hist. keine Beeinflussung dieser Gefäßkurzschlüsse am Mesenterialkreislauf hervorrufen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß nach Schumacher [290] die epitheloiden Zellen ihrerseits gefäßwirksame Stoffe vom Charakter der H-Substanzen ausscheiden. Ihre Wirkung würde sich auf das peripher vom verschlußfähigen Abschnitt gelegene Stromgebiet erstrecken und so für die Selbststeuerung des Kreislaufs eine Rolle spielen.

Auch über den Einfluß des Hist. auf die Venen gehen die Ansichten z. T. auseinander. Inchley [172] beobachtete 1923 im Durchströmungsversuch Kontraktion, während Rich [272] zwei Jahre vorher von einer Erweiterung „kleinster Venen, welche direkt an das Kapillarsystem grenzen", im mikroskopischen Bilde berichtet hatte. Ewig und Klotz [92] hielten 1928 eine Venenzusammenziehung unter Hist. für erwiesen; auch Gollwitzer-Meier [130] spricht von einer starken örtlichen venokonstriktorischen Wirkung. Diese er-

kläre die Auspressung der Peripherie; und darauf wiederum beruhe, in unmittelbarem Anschluß an die Injektion der Base, die Steigerung der Herzleistung, verbunden mit geringer Blutdruckerhöhung. Diese Ansicht vertreten auch Sturm und Dauter [305] und weisen dabei auf die von Pogány [266] beschriebene Hypertonie des Venensystems hin. Nach den Untersuchungen von Mateeff und Schneider [234] ist m. E. aber bewiesen, daß die anfängliche Erhöhung des Minutenvolumens ausschließlich durch mechanische Veränderungen im Bauchraum bedingt ist; dadurch kommt auch der Druckanstieg in der v. iliaca zustande (Feldberg und Schilf [97]). Es erscheint mir deshalb nicht richtig, aus der Tatsache des vermehrten Blutangebots ans Herz allein auf eine Venenkontraktion am ganzen Körper zu schließen. Ganz im Gegenteil, denn nach Mateeff und Schneider ist in der ersten Phase die Durchblutung der Muskel- und Hautvenen ganz erheblich — in ihrem Tierversuch an der v. femoralis um 57 % — herabgesetzt. Bedeutsam — auch zur Erklärung der verschiedenen Anschauungen — sind in dem Zusammenhang die Befunde von Fleisch [99]. Er konnte nachweisen, daß Hist. — ebenso wie Acetylcholin —

auf die Venen in kleinen Dosen dilatierend,

auf die Venen in großen Dosen kontrahierend wirkt;

mittlere Dosen riefen zunächst Erweiterung hervor, die später in Verengerung überging.

Nach dem Gesagten kann man also folgern, daß ein venokonstriktorischer Effekt des Hist. durchaus im Bereich des Möglichen liegt.

Für den peripheren Kreislauf ist eine solche Wirkung ja nicht von überragender Bedeutung, da hier dem Einfluß der Muskulatur auf die Strömung keine entscheidende Rolle zukommt. (Vielmehr erfolgt diese weitgehend druckpassiv in Abhängigkeit von Atembewegungen, Tonus der quergestreiften Muskulatur[1] u. a.). Wesentlich aber für die Untersuchung der Gesamtwirkung des Hist. ist die Frage der sogenannten „Lebervenensperre". Mautner und Pick [236, 237] beschrieben einen besonderen Muskelmechanismus, der, ähnlich wie die Schweiger-Seidelschen Kapillaren der Milz, eine hemmende, die Zirkulation bremsende Rolle spielen soll. Sie messen der dadurch bedingten Verminderung des Angebots an das rechte Herz eine wichtige Rolle beim Hist.-Schock des Hundes zu; die Leber von Meerschweinchen und Kaninchen erwies sich dagegen als reaktionslos. Die genannten Autoren erklären dies aus dem Gegensatz zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern. Nun haben zwar die Untersuchungen von Gänsslen [110] (s. auch Müller [255]), die einem unwillkürlich die Parallele zur Hist.-Frage aufdrängen, über die Unterschiede in

[1] Auch dieser nimmt unter Hist. ab (Beiglböck und Steinlechner [31]).

der Kapillarweite und -durchlässigkeit bei reiner Fleisch- bzw. rein vegetabilischer Kost die Bedeutung der Nahrung klar hervorgehoben. Doch ist dieser naheliegende Zusammenhang hier nicht plausibel, da nach Dale und Laidlaw [65] auch bei der fleischfressenden Katze keine Ausflußeinschränkung bei Durchströmung der isolierten Leber eintritt. Überhaupt ist die Hypothese der Wichtigkeit der Lebersperre durch die Versuche Manwarings [228] in vivo stark eingeschränkt: bei leberlosen Hunden trat der Hist.-Schock genau ebenso wie bei normalen auf. Zu der gleichen Ansicht kommen auch Feldberg, Schilf und Zernik [95], auch Ganter und Schretzenmayr [114—120] lehnen die Sperre als Ursache der Hist.-Blutdrucksenkung ab. Gollwitzer-Meier [130] weist zwar auf die Abflußbehinderung durch dieses Organ hin, betont aber, daß auch nach seiner Ausschaltung noch die Rückflußstörung zum rechten Herzen bestehe. Mateeff und Schneider [234] klemmten die v. cava inf. intraabdominell ab und maßen die Menge des also nur aus den Splanchnicusgebieten stammenden Blutes nach Leberpassage. Dabei stellten sie nie Minder-, sondern stets deutliche Mehrdurchblutung fest. Auf Grund dessen könne demgemäß von einer Lebervenensperre bei den von ihnen verwendeten kleinen Dosen in vivo keine Rede sein. Sie bringen ihre Befunde in Zusammenhang mit Ergebnissen von Bauer, Dale, Poulsson und Richards [26], nach denen die Durchströmungssperrung der isolierten Leber nach Adrenalininjektion bzw. Sympathicusreizung aufgehoben wird. Dementsprechend deuten sie die Möglichkeit an, daß nervös-reflektorische Regulationsvorgänge nach Hist.-Injektion, wie sie sie auch bei Beachtung des Blutdruckverhaltens sahen, die Entstehung einer solchen Kontraktion bei Versuchen in vivo von vornherein verhindern. Möglicherweise ist die Durchflußbehinderung durch die Leber gar nicht Folge eines Krampfes der venae hepaticae, wie Mautner und Pick [236 bis 241] annehmen, sondern bedingt durch ein unter Hist. entstehendes konsekutives Ödem, das die Kapillaren komprimiert. Diese Deutung, zunächst von Ebbecke [75] publiziert — der Wirkungsmechanismus als solcher fand eine Bestätigung durch die Untersuchungen Manvarings [227, 228] — steht in Übereinstimmung mit den histologischen Beobachtungen Eppingers [82, 83], der eine beträchtliche Erweiterung der normalerweise unsichtbaren Disseschen Räume feststellte.

In ähnlicher Weise wird eine „Lungensperre" diskutiert. Mateeff und Schneider konnten allerdings, wie an der Leber, keinen Anhalt dafür finden; ebenso äußern sich Ganter und Schretzenmayr. Auch die — allerdings bestrittene (Kirch [190], Luisada [220]) — Beobachtung Rühls [284], der Drucksteigerung ausgerechnet im linken Vorhof fand, spricht ja nicht gerade in diesem Sinne. Mautner und Pick nehmen auch in diesem Falle

eine Venenkonstriktion an (ebenso Inchley [173]). Luisada [220] bestätigt diese Ansicht. Die von ihm beobachtete Kombination: Hypertonus in der Art. pulmonalis + Zunahme des Gesamtvolumens der Lunge könne gleichzeitig nur auftreten, wenn eine Verengerung im venösen Anteil vorliegt. Gaddum und Holtz [109] räumen — wie schon Dale und Mitarbeiter — auch den Arterien eine Mitbeteiligung ein; vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus gelangte Kirch weder zu einer Bestätigung noch zu einer Ablehnung der Gedankengänge Luisadas.

Bereits Dale und Laidlaw [65] wiesen auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillarwand als wichtiges Merkmal der Hist.-Wirkung hin; eine Erscheinung, die auch makroskopisch als Quaddelbildung nach Applikation auf die Haut deutlich zutage tritt (Eppinger s. o.). Hinweise auf diese Permeabilitätsänderung finden sich u. a. bei: Kramer [202], Michalowski und Vogelfanger [248], Herbst [160], Sturm [303]. Über die diagnostische Bedeutung der durch Hist. ausgelösten gesteigerten Durchlässigkeit der Kapillaren für Bilirubin zum Nachweis des latenten Ikterus s. Klein [192]. Wie insbesondere aus den Untersuchungen Eppingers [82, 83] klar wird, geht zunächst das feste Gefüge der Kapillarmembran verloren, so daß es durch Einströmen der Blutflüssigkeit zu einer Erweiterung der sonst unsichtbaren „Interstiellen Räume" kommt (besonders deutlich an den Disseschen Räumen der Leber zu beobachten). Dann wird die eigentliche Zellmembran, d. h. die Scheidewand zwischen Gewebezelle und „interstitiellem Raum" undicht. Und zwar ist diese Störung des Endothelzusammenhalts so ausgeprägt, daß auch ein Durchtritt der hochmolekularen Plasmaeiweißkörper erfolgt. Nach Feldberg und Schilf enthält die Flüssigkeit einer Hist.-Quaddel 70—80 % des Serumeiweißes. Hingewiesen sei auf die ähnlichen Verhältnisse bei der Anaphylaxie (Manwaring und Mitarbeiter [229], Petersen und Jaffe [263]) und bei Verbrennungen (Ewig [91], Zinck [342], Eppinger und Mitarbeiter [84]). Eppinger [83] spricht direkt von einer „Albuminurie ins Gewebe"; Rössle führte den Begriff der „serösen Entzündung" ein. Daß diese Bezeichnung als solche umstritten ist (z. B. Fischer-Wasels [97]), soll in diesem Zusammenhang außer Betracht bleiben. Heinlein [157—159], Heinemann [155] u. a. lehnen aber eine „seröse Hist.-Entzündung" aus anderen Gründen ab. Sie leugnen zwar nicht eine Plasmaimprägnation der Gefäßumgebung, heben aber hervor, daß gleichzeitig eine Zellauswanderung im Sinne einer echten Entzündung stattfindet. Nach ihrer Ansicht geht also die Schädigung über den eng umschriebenen Bezirk einer „serösen Entzündung" hinaus. — Gleichzeitig mit dem Eiweißaustritt kommt es infolge der ungehinderten Osmose bzw. Diffusion zu bedeutsamen Umstellungen im örtlichen Mineralhaushalt, die insbesondere zu einem Verschwinden des physiologischen K-Na-Gegensatzes zwischen Blut und Gewebe führen. Erwähnt sei,

daß solche Verschiebungen natürlich nicht nur als Ausdruck der Hist.-Wirkung vorkommen. Wir finden sie ähnlich bei toxisch bedingter parenchymatöser Degeneration, im Verlauf von Infektionskrankheiten usw. (s. Uher [321]). — Die obenbeschriebenen physikochemischen Hist.-Veränderungen führt Heinlein [156—158] allein auf die Kreislaufstörung zurück. Die Kapillardehnung als solche bedingt schon erhöhte Durchlässigkeit (Herzog [161]), andererseits wirken sich natürlich Blutstase und, dadurch hervorgerufen, Ernährungsstörung nachteilig auf die Leistungsfähigkeit der Membran aus. Eppinger dagegen stellte folgende Überlegungen an: Sowohl Vasomotoren- als auch Hist.-Kollaps lösen den gleichen hämodynamischen Effekt aus; auch der Wirkungsmechanismus ist im Prinzip der gleiche. Trotzdem tritt nur beim Hist.-Schock wesentlicher Plasmaverlust ein, während sich ein solcher bei der anderen Form kaum oder nur in geringem Maße nachweisen läßt. Deshalb denkt er an eine der Base spezifische Beeinflussung der Kapillarmembran. Beim Hist. führt diese nur zu einem Verlust der „gerichteten Permeabilität" (Eppinger); bei anderen prinzipiell in gleicher Weise angreifenden Giften, wie Allylamin oder Pyrrol, besteht der nächste Schritt in Auflockerung und Zerreißung des Gewebes, ja in Gewebseinbrüchen in die Gefäße, weshalb Rezek [271] all diese Substanzen unter der Bezeichnung „Zellenausschwemmer" zusammenfaßt.

Bei der Beobachtung der Hist.-Wirkung auf den Gesamtorganismus imponiert bei Meerschweinchen und Kaninchen besonders der bronchokonstriktorische Effekt, der binnen kurzem zur Dispnoe führt. Bei Katzen, Hunden, wohl auch beim Menschen wird in erster Linie der Kreislauf betroffen. Im Vordergrund steht der mächtige Blutdruckabfall. Lange Zeit war hierbei das Schlagwort „Versackung des Blutes in die Splanchnicusgefäße" Mode; und in der Tat erscheint eine solche Erklärung bei der Vorstellung der ungeheuren Fassungskraft dieses Blutreservoirs (bis zu $^2/_3$ der Gesamtblutmenge) verlockend. Mateeff und Schneider [234] jedoch haben m. E. eindeutig gezeigt, daß dieses Gefäßgebiet keine pathogenetische Rolle beim Zustandekommen des Blutdrucksturzes spielt. Nach ihren Untersuchungen kommt dieser vielmehr durch die mächtige Kapazitätszunahme von Haut und Muskelgefäßen zustande. Dadurch fülle sich das ganze periphere Kapillarnetz wie ein Schwamm, so daß der venöse Rückfluß vermindert sei. Die von Dale und Laidlaw [65], Rühl [284], Gollwitzer-Meier und Gelhaar [131], Sturm und Dauter [305] u. a. beobachtete Zunahme des Minutenvolumens in dieser ersten Phase, die bisweilen sogar in einem initialen Blutdruckanstieg zum Ausdruck kommt, wird — im Gegensatz zu Gollwitzer-Meier [130], Sturm und Dauter — allein durch Auspressung der Splanchnicusgefäße erklärt. Diese ist ihrerseits mechanische Folge der durch Hist. ausgelösten Darmkontraktion (übereinstimmend damit Robbers [278]). Unterbrochen wird dieses Verhalten in der zweiten

Phase durch Abwehrreaktionen des Organismus, die das Bild völlig umkehren. Wir sehen also:

Auspressung des Kapillarnetzes (unter kräftiger Konstriktion sowohl des arteriellen wie auch des venösen Gefäßanteils),

Erweiterung des unter dem Einfluß des Splanchnicus stehenden Stromgebietes

(einesteils aus nutritiven Gründen — entsprechend ähnlichen Befunden von Rein und Schneider an der Skelettmuskulatur —

andererseits infolge der jetzt erst — nach Erschlaffung der Darmmuskulatur — zum Durchbruch kommenden reinen Hist.-Wirkung auf die Gefäße).

Dieser Regulationsmechanismus, der auch zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks führt, ist bei kleinen Dosen sicher nervös-reflektorischer Natur und hat seinen Ursprung im pressorezeptorischen Feld des Carotis-sinus und der Aorta, vielleicht auch der Lungengefäße (s. dazu auch Schwiegk [291]). Im übrigen ist die chemische Erregung des Vasomotorenzentrums durch die Hypoxämie des arteriellen Blutes verantwortlich zu machen (Gollwitzer-Meier [130]). Eine dritte und vierte Phase zeigt einen entsprechenden Verlauf wie das erste und zweite Stadium. Bei den Schockdosen dagegen ist — Mateeff und Schneider zufolge — der Tonusverlust des peripheren Endaufspaltungsgebiets nicht mehr reversibel. Dadurch sei, trotz der energisch in Tätigkeit tretenden Regulation, eine Reparierung nicht voll möglich. Folge dieser Kreislaufinsuffizienz sei dann auch die in diesem Zustand zu beobachtende tiefblaue Verfärbung der Eingeweide. — Man kann sich allerdings des Eindrucks nicht erwehren, daß bei dieser Darstellung die Bedeutung der Haut- und Muskelbezirke doch wohl zu einseitig herausgestellt wird. Ist auch das Darmgefäßgebiet in der primären Phase an dem Blutdruckabfall ursächlich nicht beteiligt, so wirkt es doch später einem Anstieg desselben durch seinen gewaltigen Blutbedarf energisch entgegen. Es ist nicht einzusehen, weshalb beim Histaminschock in späteren Stadien im Zustand der allgemeinen Kapillarlähmung nur die Kapazitätszunahme der Peripherie, nicht aber eine solche im Bereiche des Splanchnicus verantwortlich zu machen sein soll. So fanden schon Dale und Laidlaw [65] eine ausgedehnte Blutabwanderung gerade in die Darmkapillaren, wie das in der Verschiebung des Verhältnisses

$$\frac{\text{Blut in den großen Mesenterialgefäßen}}{\text{Blut in den kleinen Ästen und Kapillaren des Darms}}$$ von normal

$\frac{0{,}79}{0{,}33} = 2{,}4$ zu einem Wert von $\frac{0{,}33}{0{,}44} = 0{,}75$ im Hist.-Schock deutlich zum Ausdruck kommt. Immerhin ist ein solches meist irreparables Versacken bei der auffallenden Resistenz des Organis-

mus auch gegen relativ große Hist.-Mengen nur dann anzunehmen, wenn es bei sehr hoher Dosierung, d. h. bei Hunden z. B. über 2 bis 3 mmg pro Kilogramm, zu einem Versagen der Kreislaufregulationen kommt (Rein). Dabei ist einesteils zentrale Beeinflussung (direkte Hist.-Einwirkung?, wachsendes O_2-Defizit des Blutes, verminderte Erregbarkeit infolge der Alkalose (Heilmeyer [154]) wahrscheinlich, andererseits ist vielleicht die Zirkulationsschädigung größer als das physiologisch zuträgliche Maß gewesen, und deshalb eine Reparierung auch bei voller Funktionstüchtigkeit aller Teile unmöglich. In diesen Phasen mag dann auch eine Beeinträchtigung durch Herzschädigung (Rühl [284]) bzw. Lebersperre — sei es infolge Venokonstriktion (Mautner und Pick [236—241]), sei es infolge Kompression von außen infolge Plasmaaustritts (Ebbecke [75]) — eine Rolle spielen. —

Nach Clara [57] muß der Hist.-Schock möglicherweise auf plötzliche Öffnung vieler oder aller arteriovenösen Anastomosen zurückgeführt werden. Diese Erklärung erscheint m. E. aber nicht recht einleuchtend, denn gerade die hämodynamischen Störungen sind doch recht ausgeprägt. Durch eine Entquellung der hydraulischen Zellen würde ja gerade ein Durchströmen des Kapillarnetzes und damit die Möglichkeit zur Blutspeicherung in demselben vermieden, andererseits der venöse Rückfluß mächtig beschleunigt werden.

Die Abnahme des Angebots an das rechte Herz wird aber nicht allein durch die Blutverlagerung in die Kapillaren hervorgerufen, maßgebend dafür ist auch die veränderte Blutzusammensetzung, wie sie durch den Plasmaaustritt ins Gewebe bedingt ist. Gollwitzer-Meier [130] sieht in dieser protoplasmatischen Form der Blutmengenminderung einen „primären Schockkoeffizienten" beim Hist.-Schock. Dale und Laidlaw [65] fanden bereits 1919 an der Katze beim Kreislaufzusammenbruch eine Abnahme des Plasmavolumens um 40—50 %. Aus dieser Flüssigkeitsabwanderung resultiert ein Anstieg der Blutkörperchenkonzentration. Schon nach ganz geringen Mengen fällt eine deutliche Zunahme der Erythrozyten auf. Sie beträgt — entsprechend Dosierung und Tierart verschieden — 6—50 % (Lit. bei Feldberg und Schilf [94]). Bei der Betrachtung dieser Zahlenangaben muß man allerdings berücksichtigen, daß anscheinend schon unter normalen Verhältnissen bei Menschen (Marx [233]) — und also sicher auch beim Tier — unter dem Einfluß der Nahrung u. a. erhebliche Abweichungen der zirkulierenden Plasmamenge — und dementsprechend auch im Zellgehalt — vorkommen.

Aus diesen beiden Faktoren: Blutversackung bzw. Bluteindickung ergibt sich also auch beim Hist.-Schock die Verminderung der kreisenden Blutmenge. Wenn wir diese auch heute infolge der individuell verschiedenen Reaktionslage auch nicht mehr als „Maß

des Kollapses" ansehen, sondern den Grad der Rückflußstörung als das wesentliche Zeichen betrachten (Gollwitzer-Meier), so ist doch die Abnahme der in raschem Umlauf befindlichen Blutmenge der wichtigste Zug des Kreislaufbildes (Cannon [49], Eppinger). Eppinger und Schürmeyer [88] prüften diese Verhältnisse mit der Kohlenoxydmethode von Haldane und Smith bei Hunden im Hist.-Schock nach. Ebenso wie im Peptonschock fanden sie eine Abnahme des zirkulierenden Blutes um gut 50 % (z. B.

von 1333 ccm auf 635 ccm,

von 825 ccm auf 380 ccm).

Von Aikawa [6] werden neuerdings Werte um 15 % angegeben. — Folge dieser ungenügenden Füllung des Gefäßrohres ist ausgeprägte Strömungsverlangsamung (Eppinger, Laszlò und Schürmeyer [86], Hartmann, Evans und Walker [148]) mit all ihren Folgen, so daß sich der Circulus vitiosus schließt.

Die eigentliche Todesursache liegt wohl — im Gegensatz zu allen anderen Schockformen — in der zunehmenden O_2-Unsättigung des Blutes und der Gewebe (Gollwitzer-Meier [130]). Wahrscheinlich ist diese in erster Linie auf eine Endothelschädigung der Lungenkapillaren zurückzuführen (Kroetz [204, 205]), die schon in kleinen Dosen zu einer erheblichen Gasaustauschstörung für Sauerstoff führt. Die mangelnde Durchblutung infolge der hämodynamisch-bedingten Kreislaufstörung wirkt in gleichem Sinne. Dementsprechend sinkt im Hist.-Schock der O_2-Verbrauch, um nach Abklingen der Wirkung gewaltig anzusteigen (Eppinger). Auf einen weiteren Umstand wies Eppinger [83] hin: Durch die Plasmaeinlagerung

1. werden die Gewebszellen von den ernährenden Kapillaren abgedrängt,
2. geht die Sauerstoffdiffusion durch die verdickten mit Eiweiß imprägnierten Kapillarwandungen schwieriger vor sich.

Die Folge ist ein erhöhter O_2-Hunger der Gewebe, der durch die zwangsläufig unökonomische Ausnutzung nur vergrößert wird. Da dieser nicht befriedigt werden kann, wird der Energiebedarf der Zellen in der Zwischenzeit weitgehend anoxybiotisch gedeckt. Dies seinerseits führt wieder zu einer bedenklichen Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte. Der Milchsäuregehalt in Muskulatur (Eppinger, Laszlò und Schürmeyer [86]) und im Blut (Chambers und Thompson [52]) ist gesteigert. Dementsprechend ist auch nach den meisten Untersuchern die Alkalireserve vermindert (Underhill und Ringer [324], Hiller [163], La Barre [210, 211], Boyd, Tweedie und Austin [41]; andererseits Katzenelbogen [180], Martin und Morgenstern [232]). (Die Unterschiede erklären sich wohl aus Dosierung und Applikationsart.) — Schließlich sei darauf hingewiesen, daß

auch die Eröffnung arteriovenöser Anastomosen eine Verminderung der Sauerstoffdifferenz zwischen Arterie und Vene zur Folge hat (Bansi [16]); und diese ist ja im Kollaps abnorm gering.

Die durch Hist. bedingte Permeabilitätssteigerung der Kapillarwände führt mit dem Plasmaaustritt naturgemäß auch zu einer Abwanderung von Natriumchlorid ins Gewebe. Außerdem findet, wie oben schon angedeutet, ein Übertritt von Na-Ionen in die Zellen statt, dem eine erhöhte Abgabe von Cl-Ionen bei der Magensaftsekretion entspricht. Die Folge ist eine Kochsalzverarmung des Blutes (Lit. bei Feldberg und Schilf [94]; s. auch Rusznyák, Karády und Szabo [285]). Diese ist deshalb besonders beachtenswert, weil nach der Theorie von Haden und Orr [139], die wohl nach den Untersuchungen von Hama [141] als erwiesen angesehen werden kann, Hist. nur, entgiftet durch NaCl, durch Nieren und Magen ausgeschieden werden kann. Es entwickelt sich also ein Circulus vitiosus. Außerdem bewirkt ein Mangel des als diuretischer Reiz wirksamen Chlors natürlich eine Retention harnpflichtiger Substanzen, die u. a. in Hyperazotämie zum Ausdruck kommt. — Nach Dale und Laidlaw [63] geht die Harnsekretion parallel dem Blutdruck zurück (s. dazu auch Dicker [70]). Takebayashi [311] unterscheidet zwei Phasen der Hist.-Oligurie:

Die erste kurz anhaltende ist durch Krampf bzw. Verengerung der Nierengefäße bedingt;

die zweite, langsam in Erscheinung tretende, ist Ausdruck der Hypochlorämie.

Außerdem ist natürlich noch der Einfluß der allgemeinen Flüssigkeitsverarmung des Organismus dabei in Betracht zu ziehen.

Eine Beteiligung des Hist. ist bei zahlreichen Kreislauferschütterungen angenommen worden; sicher aber sind die Beziehungen nur zum anaphylaktischen Schock. Da dieser aber nur Ausdrucksform der hyperergischen Reaktion (Rössle - im Gegensatz dazu Doerr [72] -) des Organismus ist, liegt damit die Parallele zu den allergischen Zustandsformen auf der Hand. Eine eingehende Schilderung der darüber aufgestellten Theorien mit ihren oft widersprechenden Befunden (s. darüber bei Doerr [72], Küpper [207], Feldberg und Schilf [94], Gaddum [107], Heinlein [159], Zipf [344] u. a.) ist hier nicht am Platze. Im allgemeinen wird heute folgende Auffassung vertreten:

Die „Membranhypothese" von Doerr, die alle Erscheinungen rein physikalisch auf kolloidale Zustandsänderungen der Zelle zurückführt, ist zwar imstande, die allgemeine „Umstimmung" zu erklären (Heinlein). Für einen auf dieser Grundlage entstehenden lokalen Prozeß jedoch, der ja weniger degenerativer als vielmehr entzündlicher Art ist, sind körpereigene Produkte wie Hist. und ähnliche Stoffe verantwortlich zu machen. Lewis [215] deutete so als

erster die auffallende Übereinstimmung der anaphylaktischen Hautreaktion mit der „dreifachen Reaktion" nach intradermaler Hist.-Injektion. Diese H-Substanzen werden beim Zusammentreffen von Antikörper mit dem Antigen wirksam. Ein übereinstimmender Mechanismus ist also auch bei der allgemeinen Anaphylaxie anzunehmen (Dale [61]). Der klarste Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wurde von Bartosch, Feldberg und Nagel [22—24] (weitere Lit. bei den obengenannten Autoren) erbracht. Sie lösten an sensibilisierten Meerschweinchen mit dem spezifischen Antigen einen Bronchialkrampf aus und konnten nun im Perfusat der durchströmten Lungen einen Stoff nachweisen, der genau die gleichen biologischen Eigenschaften aufwies wie Hist. Auch die Tatsache, daß es beim Frosch nicht gelingt, eine Eiweißüberempfindlichkeit zu erzeugen (u. a. Mezey und Berger [247]), erklärt sich so einfach aus dessen Hist.-Unempfindlichkeit (s. dazu Sigg [294]). Der bei der Antigen - Antikörper - Reaktion zur Darstellung kommende Stoff wird durch Histaminase inaktiviert (Daly und Schild [68]; allerdings soll Verabreichung davon keine Schutzwirkung beim anaphylaktischen Schock ausüben (Knoll [193]). Das Ferment ist nach Rigler [277] gleichzusetzen mit dem antiallergischen Prinzip. Der Anteil im Blut ist beim Allergiker deutlich vermindert (Albus [9]). Im Zustand allergischer Entzündung kann in der Kaninchenhaut ein Vielfaches des normalen Hist.-Gehalts nachgewiesen werden (Riesser [273]); asthmaartige Erscheinungen sind bei vielen Menschen die hervorstechendsten Zeichen der Reaktion auf Hist.-Injektion (Gaddum). Die Therapie mit Torantil (Histaminase) bei allergischen Zuständen (Heuschnupfen, Asthmabronchiale, Serumkrankheiten, allergische Exeme, Rhinitis, Vasomotoria u. a.) hat sich heute durchgesetzt.

Hayashi [153] stellte bei experimentell erzeugter Serum-Anaphylaxie nach der Sensibilisierungsinjektion eine Vermehrung des Histidins, nach der Erfolgsinjektion eine solche des Hist. fest. Ihm zufolge ist der chemische Vorgang der einer blitzschnellen Dekarboxylierung. — Eine solche Bildung durch fermentative Spaltung des Antigen-Histidins kann aber wohl auf Grund der Mitteilungen von Friedberger [104] sowie Friedberger und Langer [105] ausgeschlossen werden. Vielmehr wird das Hist. durch den Zusammenprall des schädigenden Stoffes mit dem Immunkörper nur aus inaktiven Verbindungen freigesetzt, die bereits im Gewebe vorhanden sind. (Diese sind mit Histidin nicht identisch [Zipf].) Außerdem müsse mit der Mitbeteiligung noch anderer Wirkstoffe gerechnet werden (Zipf).

Kramer [202] deutet auch den postoperativen Symptomenkomplex als allergischer Natur. Danach sollen aus der Wunde Zersetzungsprodukte von Eigen-Eiweißstoffen resorbiert werden, die bei allergischen Personen eine Antigen-Antikörper-Reaktion unter Freiwerden von H-Substanzen hervorrufen. Indessen erklären wir

die postoperativen Komplikationen natürlich einfacher mit dem Entstehen von Gewebszerfallsprodukten (ihnen voran das Hist.), die bei der ohnehin bestehenden Kollapsneigung infolge Narkose (Rein) oder aus anderen Gründen leicht Kreislaufstörungen u. ä. bedingen. Allgemeinnarkose steigert die Wirkung der Base ja um ein Vielfaches (Dale [60], Dale und Laidlaw [65]; im übrigen s. Feldberg und Schilf [94]).

Indessen ist für den rein traumatischen Schock die toxische Theorie fallengelassen worden (Versuche von O'Shaugnessy und Slome [261]). Die primäre Reaktion beruht hierbei sicher auf nervösen Faktoren, während die späteren Erscheinungen in der Hauptsache auf den Flüssigkeitsverlust in die verletzten Gewebe zurückzuführen ist. Resorption von Hist. und ähnlichen Stoffen spielt dagegen keine auslösende, nur eine unterstützende Rolle (Gaddum [107], Zipf [344], Dragstedt und Mead [74], Herbst [160] u. a.). Minard [249] ermittelte zwar eine Zunahme des Hist.-Gehalts um rund 80 % in dem aus dem Wundgebiet abströmenden Blut. Doch stehen diese Zahlen mit den bei Verbrennungen gemessenen (Barsoum und Gaddum [21]) in gar keinem Verhältnis.

Sicher werden bei Verbrennungen und Verbrühungen durch Zellzerfall und -schädigung toxische Substanzen gebildet und in die Blutbahn abgegeben. Dazu gehört auch Hist. (Feldberg und Schilf, Gaddum, Loos [219], Bennet und Drury [32], Code und Mac Donald [59]). Andererseits konnten Zipf [344] sowie Wenzel [335] die Base im frischen, d. h. nichtinfizierten Brandblaseninhalt und in verbrühtem Gewebe nicht nachweisen. Sie erklären deshalb die positiven Befunde mit der unausbleiblichen Infektion, wodurch eine Bildung durch bakterielle Tätigkeit zustandekomme. Barsoum und Gaddum [21] beobachteten eine mächtige Erhöhung des Blut-Hist.-Gehaltes (im Gegensatz dazu Binet [39]); auf die gleichartigen pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Verbrennungen und nach größerem Hist.-Dosen wurde mehrfach hingewiesen (u. a. Eppinger, Faltitschek, Kaunitz und Popper [84]; bezüglich der Nebenniere u. a. Kisima [191], Ewig [91]). Auch fehlt dem Serum von Verbrannten anscheinend die Hist.-hemmende Wirkung, die es physiologisch besitzt (Rosenthal [281]). Zwar sind Underhill und Fisk [323] der Ansicht, daß Flüssigkeitsverlust und Chloridabnahme von der verbrannten Oberfläche aus genügen, um den Stoff zu erklären. Immerhin ist sehr wahrscheinlich, daß Resorption von Hist. (und anderen toxischen Produkten) der entscheidende Faktor ist (Krogh [206], Cannon [49], Simonart [295], Ewig [91] u. a.). Der endgültige Beweis steht allerdings noch aus.

Auch für den nach Pepton-Injektion auftretenden Kreislaufzusammenbruch, der weitgehende Ähnlichkeit mit dem anaphylaktischen (Biedl und Krauß [38]) und Hist.-Schock (s. z. B. die Befunde

von Eppinger und Schürmeyer [88]) zeigt, ist eine Hist.-Beteiligung verantwortlich gemacht worden. Zwar enthält der handelsmäßige Witte-Pepton geringe Mengen dieser Base (Abel und Kubota [2]). Doch konnten Hanke und Koeßler [142] nachweisen, daß dies nur auf Einwirkung von Bakterien zurückzuführen ist. Auch mit der gereinigten Substanz erzielten sie den gleichen Kollaps. Zipf [344] hält eine direkte oder indirekte Zellschädigung für möglich, die ihrerseits zum Freiwerden von H-Substanzen führe. Auf gleiche Weise kann man sich nach Kellaway [184] auch die Wirkung mancher Schlangengifte erklären.

Bei der Betrachtung der Beziehungen des Hist. zu den Darmverschlußgiften interessieren in erster Linie die patho-physiologischen Beobachtungen, die klinisch und tierexperimentell beim reinen Obturationsileus gesammelt wurden. Die Ergebnisse bei der Strangulation verwischen das Bild, denn

1. ist in erhöhtem Maße an eine Schockwirkung — plötzliche Zerrung des nerven- und gefäßreichen Mesenteriums! — zu denken;
2. begünstigt die Ischämie den autolytischen Eiweißzerfall. Dabei wird sicher auch Hist. frei. Eine solche Toxämie ist dann aber nicht auf Konto der Darmunwegsamkeit zu setzen.

Unter den dynamischen Formen steht der paralytische Ileus bei Peritonitis im Vordergrund. Gerade bei diesem Zustandsbild läßt sich aber schwer entscheiden, wieweit die Symptome der Bauchfellentzündung bzw. der Darmverlegung zur Last zu legen sind.

Es kann darauf verzichtet werden, eine umfassende Beschreibung über die histologischen, nervösen, mechanischen, humoralen und zirkulatorischen Veränderungen und die daran angeschlossenen Vermutungen zu bringen. Dies ist bei der ungeheuren Zahl — Bottin gab schon 1936 eine Literatur von rund 1200 Arbeiten darüber an — der oft widersprechenden Berichte eine Aufgabe, die gerade für den Anfänger große Schwierigkeiten bereiten würde.

II.

Zusammenfassend läßt sich (bes. nach der von Orator [120] gegebenen Übersicht) sagen:

Die initalen Symptome beim Dünndarmileus kommen durch „Okklusionsreize" (Braun und Wortmann) zustande, die durch die infolge Passagestörung bedingte Aufstauung des Darminhalts gesetzt werden. Diese lösen aus:

1. Hyperperistaltik (als pathologische Verzerrung des an sich normalen Darmfüllungsreflexes),
2. Gefäßreaktionen (als Folge „kurzer vasomotorischer Reflexe"), Hyperämie örtlicher Kreislaufstörung, Störung der Resorption, Meteorismus.
3. Verschieden starke zentral-nervöse Reflexe u. U. Schock (bes. bei Gekröseabklemmung).

Diese Veränderungen allein können aber nicht die schweren Allgemeinerscheinungen erklären, unter denen auch der Tod erfolgt. Die dafür verantwortlich gemachte Infektionstheorie kann heute als überholt abgelehnt werden. Auch die Deutung der Ileus-Symptome als reflektorischer Schock oder als Folge einer Regulationsstörung des vegetativen Nervensystems hat sich nicht durchsetzen können. So sahen z. B. in neuester Zeit Fine, Rosenfeld und Gendel [40] keine Beeinflussung des Ablaufs bei sympathischer bzw. parasympathischer Denervierung. Stoffwechselstörungen, Flüssigkeitsverarmung und Salzverlust mögen den Exitus beschleunigen, ätiologisch aber spielen sie nur vielleicht bei sehr hoher Abschnürung, keineswegs aber bei tieferen Verschlüssen eine Rolle. Daß z. B. die oft beschuldigte Hypochlorämie nicht als ursächliches Moment zu bewerten ist, zeigt die Unmöglichkeit, bei Dünndarmverschluß durch Auffüllen des Chlorgehalts auf normale Werte das Leben der Versuchstiere wesentlich zu verlängern (u. a. Wangensteen und Rea [174], Tempesta [158]).

Dagegen ist die Intoxikationstheorie heute bewiesen (Becher [7] S. 41).

Nachweis von Autoren, die diese Anschauung befürworten, s. bei Orator [120]; außerdem Flury [43], Judin [78], Brandes [15], Takeda [154], Mitsuba, Suehiro und Itagaki [106], Tönnis, Horster, Reimers und Rüdel [161], Besser [9], Kodama [85], Fotheringham und Gurruchaga [44] u. a.; z. T.: Reichl [127]; andererseits Tarantino [157], Seltsovskij [144],

Samarin [134]: Störung des Kreislaufs der Magendarmsäfte,

Wangensteen und Rea [174]: mechanische Überdehnung des oberhalb des Verschlusses liegenden Darmabschnitts,

De Negri [116]: Stoffwechselstörung infolge Wasser- und Chlorentzug sowie Inanition,

Aird [3]: Wasser- und Elektrolytverarmung bzw. Blutverlust u. a.

Orator (siehe dagegen Gutzeit [57]) sieht einen schweren Einwurf gegen die Intoxikationstheorie in der Tatsache, daß schon normaler Darminhalt — und nicht erst der Darminhalt ileuskranker Tiere —, i. v. verabreicht, schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft. Dieser Befund spricht allerdings gegen die Entstehung eines spezifischen neugebildeten Toxins. Doch läßt er sich m. E. durchaus mit der Annahme einer ausschlaggebenden Bedeutung der Darmverschlußgifte vereinen, wenn man mit Becher [7] eine Vergiftung durch schon normalerweise im Darm anwesende toxische Substanzen annimmt.

Woher stammen die Darmgifte, die zur Erklärung der Ileussymptome in Frage kommen? — Ein kleiner, allerdings oberflächlicher, Auszug aus dem Schrifttum möge die Unterschiedlichkeit der Auffassungen zum Ausdruck bringen.

Ältere Autoren s. bei Braun und Wortmann [17] S. 67/68.

Clairmont und Ranzi [24, 1903]: giftige Stoffwechselprodukte und Toxine aerob wachsender Bakterien.

Gerard [50]: abnormer Eiweißzerfall in der Ileusschlinge.

Moon und Morgan [108]: Eiweißzerfallsprodukte und Bakterientoxine.

Seyderhelm [146]: bakterielle Fäulnisprodukte.

Morikawa [109]: verschiedene Eiweißzerfallsprodukte und hormonartige Substanzen.

Kranoselskij [86]: unvollständige Zersetzung des gestauten Inhalts; dadurch Bildung von äußerst toxischen Stoffwechselprodukten.

Kodama [85]: Fäulnisprodukte infolge abnormer Zersetzung des gestauten Darminhalts.

Schönbauer [139]: Eiweißabbauprodukte, insbesondere aber trypsinartige Fermente.

Für den Strangulationsileus:

De Negri [116]: Proteolytische Produkte, gebildet von Fäulniserregern im abgeschlossenen Darm.

Knight und Slome [83]: Das Toxin entsteht auch ohne Bakterien im strangulierten, vorher reingewaschenen Darm. Es wird in der Darmwand gebildet als Folge der durch die Abschnürung bedingten Änderungen der Lebensbedingungen (Slome).

Holt [74] (ebenso Aird [2]): 2 toxische Stoffe.

Bildung des einen sofort im Gewebe durch die O_2-Verarmung,

Entstehung des anderen erst nach 20 Stunden unter Mitwirkung von Bakterien.

Wahren [171]: Stoffe, die beim abnormen Abbau des Organeiweißes der Darmschleimhaut infolge Zirkulationsstörung entstehen.

v. Ostrowski [122]: Autointoxikationsfaktor in der Wand des pathologisch veränderten inkarcerierten Darmteils.

Besser [9]: (bei Strangulation kurzer Schlingen) Bildung von Toxinen durch Einwirkung von Giften (wohl: des Darminhaltes) auf die nicht lebensfähige Darmwand.

Mullen [113]: Pankreassaft;
ebenso Saito [133] u. a., in gewisser Hinsicht: Urabe [168].

Häbler [62, 63]: Verdauungssäfte (bes. Pankreas- und Gallensäfte).

Bottin [14]: Nicht abnorme Eiweißzersetzungen im Darm (wobei Verdauungs- bzw. Pankreassäfte die Hauptrolle spielen), sondern path.-anatomische Veränderungen am Pankreas selbst erklären die Todesursache beim Ileus.

Besser [9]: Giftigkeit abhängig von Bakterientätigkeit; Sekrete des Duodenums und Pankreas sind wahrscheinlich nur von untergeordneter Wichtigkeit dafür.

Whipple, Stone und Bernheim [178] 1913: Bildung einer giftigen Substanz in der Schleimhaut der abgeschlossenen Schlinge.

Bross, Kubikowski und Wolf [18]: Eiweißabbauprodukte, teils aus dem Darminhalt, teils aus der infolge autolytischer Prozesse veränderten Darmwand.

Takeda [154]: Giftstoffe aus der Darmschleimhaut des Verschlußdarms; Ileusdarminhalt weniger bedeutungsvoll.

Becher [8]: „Im allgemeinen nehmen wir an, daß bei der Entstehung der Darmgifte die Mitwirkung von Bakterien notwendig ist. Ob das jedoch für die in den obersten Dünndarmabschnitten gebildeten toxischen hochmelekularen Eiweißabbauprodukte gilt, ist noch nicht sichergestellt. — Eine Reihe von Aminen wird normalerweise im Darm aus dem Eiweiß der Nahrung gebildet. Sie entstehen aber auch aus dem Eiweiß von Darmsekreten und aus abgestoßenen Epithelien."

Eine klare Zusammenstellung gibt Flury [44]: „Als hauptsächlichste Giftquellen sind weniger die eigentlichen Fäulnisstoffe der Phenolreihe oder die termolabilen spezifischen Bakteriengifte als vielmehr die Zersetzungsprodukte der Darmschleimhaut, dann des Duodenalsaftes, der Galle und des Pankreassaftes anzusprechen. Die höchste Giftigkeit kommt dem faulenden Pankreas zu." — Diese Anschauung (Bildung der Gifte weniger durch Fäulnis des Darminhaltes als vielmehr durch Zellschädigungen der Schleimhaut) bestätigt Leue [94] nach am Pferd gemachten Erfahrungen. Dadurch findet sich sicher auch die oft beobachtete Beschleunigung des Ileustodes bei gangränöser Darmwand (u. a. Urabe [168]) z. T. ihre zwanglose Erklärung.

Betrachten wir die oben angeführten Meinungen kritisch unter dem Gesichtswinkel einer Beteiligung des Hist., so kann man zunächst feststellen, daß vorwiegend von Eiweißabbauprodukten — sei es des Darminhaltes, sei es der Wand — die Rede ist. Histidin ist ein physiologischer Bestandteil jeder Zelle. Zieht man dazu die — von den meisten für selbstverständlich erachtete — Mitwirkung der Bakterien mit in Betracht, so ergibt sich der Schluß:

Beim Ileus ist mit einer erhöhten Bildung von Hist. zu rechnen. (Madlener [95] ist allerdings entgegengesetzter Ansicht.)

Die Rolle der Darmflora für die Entstehung der Base ist im I. Teil dargestellt. Hervorgehoben werden soll aber hier noch einmal der Befund von Kendall und Schmitt [80], die bei 66 unter 72 Gasbrandbazillen des Darminhalts Produktion hist.-ähnlicher Sustanzen beobachteten. Wird doch auf die Bedeutung gerade dieser Mikroorganismen bei der Darmverlegung immer wieder hinge-

wiesen (z. B. Scholefield [140], Williams [179], Svartz [152]). — Erwähnt sei die Andeutung Werles [175]: „Diese Tatsache (nämlich: der gegensätzlichen Befähigung pathogener bzw. apathogener Bakterien zur Hist.-Bildung bzw. -Entgiftung) könnte in der Pathologie von Bedeutung sein."

Die Vorstellung gesteigerter Hist.-Erzeugung wird noch durch folgende Überlegung gestützt (Takebayashi [153]): Normalerweise wird in den oberen Darmabschnitten der vom Magen kommende Speisebrei wieder neutralisiert. Im Ileus aber sind Peristaltik und Sekretion (Menge und Acidität) des Magens nicht nur nicht gehemmt, sondern meist viel lebhafter und intensiver. Die Galleproduktion der Leber dagegen ist gestoppt. Saures Milieu und Abwesenheit gallensaurer Salze aber schaffen ideale Voraussetzungen für die Histamin-Entstehung, so daß Bildung von „geradezu erschreckenden" Mengen die Folge ist[1]. Als Bildungsstätte ist hauptsächlich der oberhalb des Verschlusses liegende Abschnitt anzusehen; die Produktion unterhalb (Ogawa [119], Shiota [148]) ist nebensächlich.

Auch das nach der Auffassung Holts und Airds sofort im Gewebe gebildete Toxin könnte mit der Base identisch sein. Erinnert sei nur daran, daß Hist.-Entstehung ja gerade unter O_2-Abschluß (im Stickstoffmilieu) — sei es im Gewebe (Werle und Hermann [176], Holtz und Heise [75]), sei es im Darminhalt (Hanke und Koeßler [66], Takebayashi [153]) — am besten vor sich geht.

Nach den Angaben Morikawas [109] enthält auch das Sekretin (und damit meint er ja wohl das Hormon der Dünndarmschleimhaut) geringe Mengen Hist. Der Eiweißgehalt der anderen Verdauungssäfte bietet ebenfalls die Möglichkeit zu ausgedehnter Bildung der Base. Im übrigen aber liegt wohl ihre Bedeutung, vor allem die des Pankreassekrets, in ihrem Fermentgehalt begründet, der den normalen Eiweißabbau bis zu den Monopeptiden herab gewährleistet. Fehlen die Enzyme der Bauchspeicheldrüse oder sind sie nur spärlich vorhanden, so finden sich auch nur wenig Aminosäuren — darunter auch Histidin —, an denen die Bakterien ihre Wirkung entfalten können. Dies ist wohl auch in gewisser Beziehung für die, im übrigen autolytisch vor sich gehende, Zersetzung der Darmwand zutreffend. Immerhin ist auch bei weitgehender Ableitung der Verdauungssäfte noch ein — allerdings geringes — Vorhandensein von Hist. anzunehmen, wie dies die Untersuchungen unvollständiger Spaltprodukte, wie des Peptons, zeigen (Abel und Kubota [1], Morikawa [109]).

Der Ileus ist konkretes Beispiel der vom Darm ausgehenden Selbstvergiftung. Nach Becher [8] kommt es zu einer solchen bei

[1] Demzufolge könnte man also den günstigen Effekt der Galle beim Darmverschluß (Saito [133]) direkt in einer Verhinderung der Histidin-Dekarboxylierung sehen.

1. **vermehrter Giftbildung:**
   a) infolge Dysbakterie,
   b) infolge Aufsteigens der Dickdarmflora in die oberen Dünndarmpartien (dann verliert der Dünndarm seinen normalen Bakterienschutz);
2. verstärkter Resorption,
   z. B. bei Entzündungen (Nicolai [117], Müller [112]) oder Ulcerationen der Schleimhaut; auch im Peptonschock infolge der starken Durchblutung des Darms;
3. Störung der Entgiftungs- und Ausscheidungsvorgänge, hauptsächlich in
   a) Darmwand,
   b) Leber,
   c) Niere.

   Unterstützend wirkt
4. Hypovitaminose (bes. B_1 und C); auch A (Seifried [143]).

Treffen diese Vorbedingungen auch für das Hist. zu? —

1. Eine erhöhte Produktion ist wohl sicher anzunehmen.
2. Die Aufnahme durch die Wand ist bei Dehnung des Darms und dadurch hervorgerufener Ernährungsstörung nicht beschleunigt (Wangensteen und Loucks [173]). Feldberg und Schilf [39] gründen darauf ihre Ablehnung der Hist.-Theorie für den Ileus. Meiner Meinung nach gehen sie aber von unbegründeten Voraussetzungen aus. Sie sprechen nämlich davon, daß bei der Unwegsamkeit erst unter den obengenannten Bedingungen die Toxinresorption eintrete. — Nun ist doch aber die Base — wenn auch in geringer Menge — ein normaler Bestandteil im Darminhalt. Es passiert sicher (Transport in die Organe! s. Teil I) auch unter physiologischen Verhältnissen die Darmwand. Beim Darmverschluß ist die Resorption „nach einwandfreiem Urteil beträchtlich beeinträchtigt" (Orator) (s. auch Braun und Wortmann [17]). — Dies ist ja ein wichtiger Einwand gegen die Intoxikationstheorie überhaupt. — Es erscheint also doch gerade als natürlich — und ist keinesfalls als Gegenbeweis zu werten, — wenn die Aufnahme des Hist. durch die Schleimhaut von diesem Allgemeinprozeß entsprechend mitbetroffen wird.
3. a) Becher nimmt eine Entgiftungsstörung in der Darmwand als wahrscheinlich an: „Die Histaminasewirkung scheint nicht auszureichen" [8 S. 40].
   b) Die Leber spielt für die Desaminierung der Base ja nur eine untergeordnete Rolle (s. Teil I); auch
   c) die mangelhafte Ausscheidungsmöglichkeit wurde schon oben besprochen.

Auch nach diesen Überlegungen liegt also eine Mitbeteiligung dieser Substanz beim Ileus durchaus im Bereich des Möglichen.

Die Erkenntnis, daß der Histamingehalt des Darms qualitativ eine wichtige Rolle spielt, ist alt. Schon in den Jahren zwischen 1913 und 1922 wurde darauf von Whipple [177], Gerard [50], Dragstedt [31] u. a. hingewiesen. Neu dagegen sind die Vorstellungen, die der Base einen ausschlaggebenden Anteil zuweisen, ja in ihr das einzige „Ileustoxin" sehen. Dadurch ergibt sich bei Durchsicht der Literatur von selbst eine Einteilung in zwei Gruppen.

Wahren [171] hält

1. histaminartige Substanzen,
2. Adenosin-Substanzen,
3. einen kreislaufwirksamen Stoff P (von Euler und Gaddum),

Gaddum [46] hält

1. Histamin,
2. Choline,
3. Acetylcholin,
4. Adenylsäure,
5. Stoff P

für die bei Ileus wirksamen Darmgifte.

Auch nach Besser [9] existieren verschiedene Stoffe; nur ein Teil der Wirkungen beruhe auf Hist.

Der Darmverschluß ist der Prototyp der intestinalen Autointoxikation. Insofern erscheint eine kleine Abweichung angebracht, die sich mit den Beziehungen der Base zu diesem Gebiet im allgemeinen befaßt. Zusammenstellungen darüber gaben u. a. Feldberg und Schilf [39] 1930 sowie Burchard [20] 1934. Ihnen entnehme ich:

Eppinger und Gutmann fanden bei Darmerkrankungen das „Basen-N" vermehrt.

Kämmerer bringt gewisse Fälle von „Darmasthma" mit histaminartigen Stoffen in Verbindung.

Schloß fand im Blut von Kindern, die an Darmintoxikation litten, histaminähnliche Substanzen.

Im übrigen gelten Moro und seine Schule als wichtigste Verfechter der Amintheorie für die Entstehung dieser Krankheitsgruppe bei Säuglingen.

Röthler wies die Base im Stuhl kranker Säuglinge vermehrt nach. Seiner Meinung nach erfolgt die Bildung im Dünndarm.

Meyer und Rominger, auch Rominger in einer anderen Arbeit, lehnen die pathogenetische Bedeutung des Hist. im Sinne von Moro ab.

Paffrath fand im Dünndarmchymus darmgesunder Säuglinge keine „biogenen Amine", doch waren diese bei Dyspepsien usw. in deutlicher Menge nachweisbar.

Boyd gewann aus der Darmschleimhaut von frisch verstorbenen Intoxikationsfällen einen Extrakt, der Hist.-dipikrat ähnelte.

Brüggemann [19] weist darauf hin, daß bei Pferden durch Hist.-Injektionen dieselben Erscheinungen wie gelegentlich auch nach schweren Darmverstopfungen ausgelöst werden können.

Seifried [143] nimmt an, daß es sich bei den im Zusammenhang mit chron. Enteritis bei Hunden vorkommenden Leberverfettungen um die Folgen einer Hist.-Vergiftung handelt.

Gutzeit [57] hingegen bestreitet dessen Bedeutung beim Zustandekommen der verschiedenen mit der intestinalen Autointoxikation zusammenhängenden Krankheitsbildern.

Auch Rietschel [128] hält es für unwahrscheinlich, daß Hist. in der Hauptsache bei den alimentären Intoxikationen der Kinder beteiligt ist.

Dies spricht andererseits nicht dagegen, daß bei Passageunterbrechung infolge gründlicheren Einwirkens von Fermenten und Bakterien doch vermehrt „Darminhalt- und -wand-Hist." wirksam wird.

Nach Flury [43] spielt die Base sicher eine Rolle für das Zustandekommen der Ileus-Symptome. „Es erscheint aber sehr fraglich, ob ihre Bedeutung wirklich so groß ist, wie heute von den meisten Autoren angenommen wird. (Ebenso urteilt v. Frey [45]). Denn die niedrigen Amine sind ohne größere Bedeutung. Wichtiger dagegen sind hochmolekulare Abbauprodukte; außer Peptonen und Albumosen findet man thermolabile Stoffe, die sich in ihrer Wirkung weitgehend (den Proteosen und) dem Hist. anschließen. Sie stehen vielleicht auch in chemischer Beziehung mit ihm in enger Beziehung; möglicherweise bilden sie dessen Vorstufen beim Eiweißabbau". — Im übrigen verweist er auf die Untersuchungen Bechers [7]. Dieser nimmt als wirksames Prinzip der Darmgifte an:

Die größte Toxizität weisen auf:

1. höhere Eiweißabbauprodukte vom Albumosen- und Peptoncharakter sowie vom Typ der obengeschilderten thermolabilen Substanzen (Flury[1]).

Dann folgen:

2. a) Basische Substanzen: Aromatische und aliphatische Amine (am wichtigsten Hist.); Diamine; Ammoniak.
   b) Saure Substanzen: Aromatische Oxysäuren; Schwefelwasserstoff.
3. Verdauungssekrete des Duodenums.

Ferner sind an der Wirkung beteiligt:

4. Gifte, die sich durch Zersetzung von Kohlehydraten und Fetten bilden;

[1] U. a. weist auch de Negri [116] auf die Bedeutung der Polypeptide hin.

5. Gifte, die aus Salzen durch bakterielle Umwandlung entstehen; 6. Endotoxine normaler Darmbakterien.

Von den Verfechtern einer dominierenden Hist.-Wirkung bei Ileus unterscheidet sich Morikawa [109] nur dadurch, daß er in der Adenylsäure einen zweiten verantwortlichen Faktor sieht. Er stellte eine 3—4fache Vermehrung dieses Stoffes in der Umgebung der Verschlußstelle fest, die allerdings in entfernteren Darmabschnitten kaum mehr zu konstatieren war. Im übrigen zeigte die toxische Substanz des Darmkanals des Ileuskaninchens Eigenschaften, die sich in biologischer und chemischer Hinsicht als übereinstimmend mit denen des Histamins erwiesen. Dies weist seiner Meinung nach auf die große Bedeutung hin, die der Base beim Darmverschluß zukomme.

Auch Takebayashi [153] spricht zwar von einer Mitbeteiligung von Proteosen (an der Gefäßwand angreifend) und der Adenylsäure und ihrer Derivate (als darmlähmendes Gift), hat aber besonders die Hist.-Wirkung im Auge. Seine therapeutischen Erfolge mit Histaminase sprechen für die Richtigkeit seiner Anschauung: über 100 Ileuspatienten wurde ein aus Niere und Darmschleimhaut hergestelltes Präparat i. v. appliziert. (Bei i. m. Injektion oder Verabreichung per os war die Wirkung wesentlich geringer.) T. will auf diese Weise eine Herabsetzung der Mortalität um etwa 50 % erreicht haben; angeblich wirkt das Mittel auch auf die Dauer einer Woche prophylaktisch.

Brosz, Kubikowski und Wolf [18] sehen als Ursache der Vergiftungserscheinungen bei Darmverschluß und auch des Ileustodes Eiweißabbauprodukte an; unter diesen spiele das Hist. eine überragende Rolle.

In Übereinstimmung stehen Befunde von Akiyama [4]. Er legte an Hunden einen Darmverschluß an und prüfte dann den Hist.-Gehalt ihrer Organe. Dabei fand er in der

	bei Verschluß	
	am unteren Ende	am oberen Ende des Darms
Niere	16,5	20fache Zunahme,
Leber	5	? fache Zunahme,
Lunge	5	8fache Zunahme

Auch im Venenblut, ebenso im Pfortaderblut, war eine deutliche Steigerung zu verzeichnen. Der Darm zeigte dagegen eine nur unbedeutende Zunahme. — Wie man sieht, kommt also die allgemeine Regel beim Ileus: je höher der Verschluß, je schwerer die Symptome auch in dem Anstieg der Hist.-Ausschüttung in den Körper zum Ausdruck. Auffallend sind ferner die abnorm hohen Nierenwerte, während physiologischerweise doch die größte Speicherung in Lunge und Haut erfolgt. Möglicherweise sucht sich der Organismus mit aller Macht des Giftes zu entledigen und schwemmt es aus. Infolge

der Hist.-Oligurie besteht aber nur beschränkte Ausscheidungsmöglichkeit, und so erfolgt eine Ansammlung in diesem Organ. Auch bei Diabetes mellitus kommt es ja zur Glykogeneinlagerung in die Harnkanälchen.

Diese Befunde werden allerdings von Madlener [95] nicht bestätigt. Seine Untersuchungen ergaben:

1. Im Inhalt gestauter Dünndarmschlingen sowie in ihrer Wand findet man nicht mehr Hist. als im gesunden Darm.
2. Über die Pfortader wird beim Darmverschluß Hist. nicht in vermehrter Menge in den Kreislauf gebracht.
3. Im peripheren Blut läßt sich keine Erhöhung des Hist.-Spiegels nachweisen.

Infolgedessen

a) spiele Hist.-Vermehrung keine Rolle beim Kreislaufzusammenbruch bei Ileus;

b) könne von einer Anwendung histaminzerstörender Substanzen (Histaminase) kein Erfolg erwartet werden.

Wie aus einem Vergleich mit den Angaben Akiyamas hervorgeht, differieren ihre Ergebnisse im Punkt 1 nur unwesentlich, der Hauptgegensatz liegt bei Punkt 2 und 3. Es bedarf weiterer Versuchsergebnisse, um darüber ein endgültiges Urteil zu fällen.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang erscheint eine Beobachtung von Gurewitsch [56]. Er betrachtet, ebenso wie v. Ostrowski [122], den „Ileuskollaps" als Hist.-Erscheinung (s. u.). Aber auch er konnte nur mit dem Inhalt eines postmortalen Verschluß- oder eines gesunden Darmes einen Effekt erzielen; bei Lebzeiten während der Verlegung gelang dies nicht.

Urabe [168] dagegen konnte gerade bei ileuskranken Tieren (Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen) im Darminhalt mit einem besonderen Verfahren Hist.-Pikratkristalle isolieren; bei gesunden aber nicht (ebenso Herrmann [71]). Er steht somit auf dem gleichen Standpunkt wie Saito [132], der 12 Jahre früher bei Darmverschlußhunden das Toxin als Hist. chemisch und im biologischen Versuch analysierte. — Spritzte U. andererseits Versuchstieren Hist. i. v. oder intraperitoneal ein, so zeigten diese die gleichen Symptome wie Tiere mit künstlichem Darmverschluß. Auch die Sektionsbefunde waren angeblich die gleichen. Damit meint Verfasser, eindeutig bewiesen zu haben, daß das Wesen des Ileus eine Hist.-Vergiftung sei.

In etwas weiterem Zusammenhang mit der Frage der Bedeutung des Hist. zum Ileus soll endlich auf die Beobachtungen Kodamas [85] hingewiesen werden. Er sah im Hungerzustand eine deutlich längere Überlebenszeit; bei der Sektion auch geringere örtliche und allgemeine Gewebsschädigungen. Die Hist.-Menge aber hängt neben der Dauer des Verschlusses und den Veränderungen in der

Darmwand von Füllung des Verdauungstraktes sowie Art der Nahrung ab (Bross, Kubikowski und Wolf [18]). Bekanntlich ist die Toxizität schon des normalen Dünndarminhalts nach Fleischfütterung am größten (Becher); Hunde mit Darmblindsack leben ohne Fleischnahrung länger (Tönnis, Horster, Reimers und Rüdel [161]). Über die Beziehungen Hist.-Fleischnahrung s. Takebayashi [153], Gänsslen [48], Müller [111], Mautner und Pick [99] u. a. — Es ist deshalb die Erklärung naheliegend, daß im Hungerzustand die Erscheinungen deshalb geringer waren, weil weniger Material zur Umwandlung in Darmgifte zur Verfügung stand. (Andererseits Flury [44]: „Der Darminhalt nüchterner und hungernder Tiere war bisweilen giftiger als nach reichlicher Fleischfütterung".)

In den vorhergehenden Ausführungen glaube ich, deutlich gemacht zu haben, daß

1. bei der Darmunwegsamkeit eine vermehrte Hist.-Bildung anzunehmen ist;
2. auch die „Becherschen Vorbedingungen" nicht in Gegensatz zu einer Wirkung der Substanz stehen;
3. eine Mitbeteiligung der Base beim Zustandekommen der Allgemeinerscheinungen nur von wenigen Autoren bezweifelt wird.

Die Unklarheiten erstrecken sich also weniger auf die Frage: „Ist Histamin beteiligt?" als vielmehr auf das Problem: „In welchem Umfange ist es beteiligt?" — Wie oben gesagt, halten besonders japanische Forscher Hist. für das alleinige oder jedenfalls dominierend wichtige Ileustoxin. Schon deshalb wäre eine Nachprüfung, ob diese Substanz wirklich imstande ist, die mit dem Darmverschluß zusammenhängenden Zustandsbilder zu erklären, angebracht. Aber auch dann, wenn man der Meinung ist, andere Darmgifte hätten in vitro höher toxische Eigenschaften, ist eine solche Untersuchung von Interesse, denn „beim Ileus ergibt sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Grad der Giftwirkung und der Schwere der Krankheitserscheinungen" (Flury). Außerdem geht die Resorption der hochmolekularen Proteosen natürlich ungleich schwerer vor sich als die der niederen Amine.

Die beim Ileus zu beobachtenden Veränderungen umfassen hauptsächlich:

1. Veränderungen des Blutes
   a) in chemischer,
   b) in hämodynamischer Beziehung;
2. pathologisch-anatomische Veränderungen der Gewebe und Organe;
3. Veränderungen der Organfunktionen.

Am auffallendsten in der ersten Gruppe ist die starke Hypochlorämie. Je höher der Verschluß sitzt, desto niedriger ist der

NaCl-Spiegel im Blut (Judin [78]). Nach Plenk und Kudlac [125] beträgt der Durchschnittswert beim Ileus des Menschen 449 mg%; ihr geringster Wert war 111 mg%. Golovinschits [53] gibt bei Dünndarmverschluß im Tierexperiment Zahlen von 244—396 mg% an; dies entspricht etwa der Hälfte bzw. zwei Drittel des physiologischen Gehaltes. Brandes [15] beobachtete entsprechenden Abfall. Mögen die angeführten Werte auch etwas zu niedrig sein (de Vincentiis [169]), so ist doch ein beträchtlicher Kochsalzabsturz ein charakteristisches Krankheitszeichen; Falconer und Lyall [38] bestreiten allerdings sein regelmäßiges Auftreten. Als Ursache wird neben den Verlusten durch Plasmaaustritt ins Gewebe (außerdem Erbrechen, u. U. Schweiß) die Transsudation in den abgeschlossenen Darm angesehen. Hier soll es nach Haden und Orr [58] zur Neutralisation eines hypothetischen basischen Giftes dienen. Die günstige Wirkung einer NaCl-Zufuhr liegt neben einer direkten Entgiftung auch in der Beschleunigung der Toxinausscheidung durch die Niere (Schnohr [138]).

Ein solcher Erfolg ist nun allerdings auch zu erwarten, wenn man Hist. als die entscheidende Substanz ansieht. Es wird ja nach Hama [65] nur, gekoppelt an Natriumchlorid, durch die Niere und Magen ausgeschieden. Auch die Base ruft ja ebenfalls Hypochlorämie hervor, was wohl zum Großteil durch die Abwanderung ins Gewebe infolge der Kapillardurchlässigkeit bedingt ist. Die Chloridvermehrung im Plasma läßt sich jedenfalls nicht allein durch die gesteigerte Magensaftsekretion erklären (Drake und Tisdall [32]); ähnliches gilt vom Ileus bezüglich des Erbrechens (Orator [120] S. 31); andererseits Falconer und Lyall [38]. — Finkelstein [41] beobachtete in den ersten 6 Stunden überhaupt keinen Abfall des Kochsalzspiegels beim Darmverschluß. Ein starkes Absinken fand erst bei Lähmung des Darms (bzw. Komplikation durch Peritonitis) statt. Dies ist ein Befund, wie er zu einer Hist.-Theorie gut paßt: der Effekt tritt erst zu einem Zeitpunkt ein, wo sich die Toxinwirkung voll entfalten kann. Untersuchungen von Golovinschits [53] führten direkt zu dem Ergebnis: der Grad der Hypochlorämie entspricht dem Grad der Toxämie. Demgegenüber allerdings betonen Drake und Tisdall [32] ausdrücklich, daß nach Hist. die Chloridabnahme im Blut n i c h t mit der Schwere der Allgemeinvergiftung parallel gehe. Sie sahen, auch nach Verabreichung enormer Mengen, nur eine verhältnismäßig konstante Cl-Verminderung um rund 10 %. Einen ähnlichen Eindruck gewinnt man aus Angaben von Alsina [5], Motta [110] sowie Gerli [51].

Es scheint also in diesem Punkt ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Ileus — und Hist.-Wirkung vorhanden zu sein.

Mit der Hypochlorämie geht anscheinend beim Darmverschluß eine entsprechende (Falconer und Lyall [38]) Zunahme des Natrium-

bicarbonat-Gehaltes einher. Dies soll seinen Grund in dem großen Verlust an Kationen haben, den der Organismus durch das Erbrechen erleidet (Falconer und Lyall, Orator [120]). Das daraus resultierende Überwiegen von Na-Ionen bedingt eine Erhöhung des CO_2-Bindungsvermögens des Plasmas. Die Milieuverschiebung findet dann ihren Ausdruck in der Alkalose beim Ileus (Herrmann [71], Häbler [61—63]). Seulberger [145] empfiehlt demgemäß therapeutische Beeinflussung mit Säuregaben. Erst kurz vor dem Tode wird Azidose beobachtet (Starlinger und Scholl [151]). — Eine gewisse Einschränkung dieser Lehre vom gesetzmäßigen Anstieg der Alkalireserve bedeuten allerdings die Feststellungen von Saito [132]. Dieser fand nur bei Pylorusverschluß auffallende Vermehrung, während die Veränderungen bei hoher Darmverlegung geringfügig waren, bei mittlerer gar keine Rolle spielten. In vollkommenem Gegensatz dazu aber hält Staemmler [150], ebenso wie Lange [92], gerade das Absinken für ein charakteristisches Zeichen. Im Durchschnitt gibt er Werte von 36 Vol. % an; ähnlich tief liegt der eine von zwei zahlenmäßig angeführten Fällen von Plenk und Kudlac [125].

Beziehungen zwischen dem Chloridgehalt des Blutes und der Alkalireserve bestehen bei der Hist.-Vergiftung wohl nicht (Hashimoto [67]). Es liegen ja überhaupt, wie schon erwähnt, über diese Frage verschiedene Ergebnisse vor. Gerade dies erscheint mir wesentlich im Zusammenhang mit den Beobachtungen beim Ileus. Martin und Morgenstern [97] berichten von einer Erhöhung des Natriumbicarbonat-Gehaltes beim Menschen. Die Erklärung ist wohl folgende: Einesteils wird eine erhöhte Menge von Chloriden infolge der gesteigerten Magensaftsekretion ausgeschieden, andererseits kommt es unter den beim Menschen angewandten geringen Dosen kaum zu einer Störung der Membranpermeabilität und damit zu größeren Umstellungen im Mineralhaushalt. Bei größeren Hist.-Gaben dagegen, wie sie bei den anderen Untersuchungstieren zur Anwendung kamen, findet unter dem Einfluß der Hypoxämie eine Ansammlung saurer Stoffwechselprodukte statt. Diese hat zunächst Absinken der Alkalireserve, schließlich Azidose zur Folge. Eine analoge Erklärung erscheint auch für die Geschehnisse beim Darmverschluß möglich.

Bei beiden Zustandsbildern wurde ja auch eine Zunahme der Milchsäurewerte im Blut festgestellt (Ileus: Izumi Iro [77]; Hist.: Chambers und Thompson [23]).

Übereinstimmend wird ja auch eine Steigerung des Blutphosphors beobachtet (Ileus: Guest und de Witt — Andrus [55]; Hist.: Chambers und Thompson [23]). — —

Auch die Erhöhung des Reststickstoffs verläuft beim Ileus meist ungefähr parallel der Abnahme des Chlors. Die Kurve braucht nicht sehr erhöht zu sein; (Durchschnitt 71 mg%: Staemmler [150]); sie ist es aber häufig außergewöhnlich stark (bis 150 mg%) (Plenk und

Kudlac [125]). Solch hohe Werte sind Ausdruck der Schwere der Erkrankung (Plenk und Kudlac). Die Zunahme ist zunächst einmal durch den übermäßigen Eiweißabbau in Darminhalt, -wand und Verdauungssäften, aber auch im übrigen Organismus zu erklären. Dann aber spielt auch die Ausscheidungsbehinderung infolge des Mangels an Cl-Ionen mit, die ja einen physiologischen Reiz auf die Harnsekretion ausüben. Daß diese „Nierensperre" tatsächlich von wesentlicher Bedeutung ist, geht aus den Ergebnissen der Kochsalztherapie hervor. Dadurch gelingt es nämlich, zusammen mit der Verabreichung von Diuretica, auch die Rest-N-Steigerung wenigstens vorübergehend zu beseitigen.

Eine hypochlorämisch bedingte Hyperazotämie findet sich auch bei Hist. Drake und Tisdall [32] berichten, daß der Reststickstoffgehalt im Blute sich entsprechend dem Grad der Amin-Intoxikation verhalte. Entsprechende Angaben macht Hiller [73]. Dies stimmt also mit den Feststellungen von Plenk und Kudlac überein. Bei schwer vergifteten Hunden beobachteten Drake und Tisdall einen Anstieg maximal um 500 %, Hiller einen solchen um 105—150 %. Andererseits sah Hashimoto [67] bei 4 von 10 Hunden nur eine geringe Zunahme innerhalb der normalen Grenzen (bis 38 mg%). Wie er ausdrücklich hervorhebt, wurden auch bei den übrigen nie dem Ileus entsprechende Werte erreicht.

Bei diesem erfolgt nach Ruggieri [131] die Erhöhung des Blutkalkgehaltes in umgekehrtem Verhältnis wie die Erniedrigung des Kochsalzspiegels. Diese beträchtliche Ca-Zunahme führt zur Störung des physiologischen Gegensatzes Kalium : Kalzium (Herrmann [71]). — Kuschinsky [89] dagegen weist darauf hin, daß dieses nach Hist. erhalten bleibe: Einem ausgesprochenen Anstieg des Kaliums stehe ein nur geringer des Kalciums in Serum und Plasma gegenüber.

Zwemer und Mitarbeiter [141, 142] nehmen für die von ihnen gefundene mächtige Vermehrung des Blutkaliumgehalts eine Schlüsselstellung bei der Pathologie des Darmverschlusses an. Cutler und Pijoan [25] neigen ebenfalls dieser Hypothese zu. Auch sie konstatierten, besonders bei Unterbindung oberhalb des Treitzschen Bandes, eine auffallende Steigerung. Ob dies zutrifft oder nicht, soll hier nicht erörtert werden. Andererseits liegen Befunde vor, die von keiner oder einer nur unbedeutenden Zunahme der Kalisalze im Blut sprechen (De Vincentiis [169]; Bisgard, Mc. Intyre und Osheroff [13]). Greenwood, Haist und Taylor [54] sahen sogar eine Verminderung, erst kurz vor dem Tode einen Anstieg.

Unter Hist.-Einwirkung wird die sonst für Kapillarwand und Zellmembran spezifische „gerichtete Permeabilität" (Eppinger) gründlich gestört. Nach Wegfall dieser natürlichen Schranke findet ein weitgehender Ausgleich des physiologischen K-Na-Gegensatzes zwischen Blut und Gewebe statt. In Serum und Plasma werden Werte von 30 mg% und noch mehr erreicht (Kuschinsky [89]); im

Pfortaderblut sind die Zahlen noch höher. Wieweit aber ein Einfluß der Base bei der Hyperkaliämie des Darmverschlusses angenommen werden kann, läßt sich bei den unterschiedlichen Befunden beim Ileus schwer beurteilen. Grundsätzlich ist die Wirkung jedenfalls gleichgerichtet.

Nach Seulberger [145] besteht bei der Darm-Obturation Hypoglykämie. Trinchera [165, 166] fand eine solche nur bei akutem, nicht aber bei chronischem Verschluß ausgeprägt. Haden und Orr [59], Ingvaldsen und Mitarb. [76], neuerdings auch Samarin [134] beobachteten keine wesentlichen Veränderungen des Blutzuckerspiegels. Biedl [11] sah gelegentlich Erhöhung, nie Verminderung; nach Miani [102] schwanken die Werte stark. Kubanyi [87] gibt einen Abfall der Kurve entsprechend den zunehmenden Allgemeinerscheinungen an; genau das Gegenteil behauptet Häbler [62, 64]. Die überwiegende Mehrzahl der Untersucher jedoch beschreibt einen gesetzmäßigen Anstieg des Glukosegehalts im Blut (Lange und Specht [93], Gigon [52], Takemura [155], Plenk und Kudlac [125], Seltsovskij u. a. [144]). Dieser setzt sich kontinuierlich bis zum Tode fort (Lange [92]) kann aber auch von einer bestimmten Höhe ab auf einer konstanten Linie bleiben (Vitale und Albo [170]); er kann später absinken (Staemmler [150], Saito [132]) bzw. Normalwerte erreichen (Urabe [168]). — Fast ein Spiegelbild dieser Meinungen sind die Beobachtungen über die Blutzuckerkonzentration bei Hist. Schenk [137] zufolge bestehen beim Menschen — allerdings bei natürlich sehr geringen Dosen — keine Veränderungen. Nach Silberstein und Keßler [149] rufen kleine Gaben Erniedrigung, später Anstieg der Kurve, größere aber ein starkes Absinken hervor. Menten und Krugh [101] betonen, daß die Ergebnisse stark variieren. Während Motta [110], Gerli [51] sowie Toni [164] mäßige Erhöhung (am Menschen) konstatieren, weist der Großteil der Autoren (u. a. Chambers und Thompson [23]; Carusi [21]) auf eine beträchtliche Steigerung hin. Nach längerer Hist.-Einwirkung (La Barre [91]) bzw. bei schweren Allgemeinsymptomen (akuter Schock: Katzenelbogen und Abramson [79]) kann ein Absinken unter normale Werte erfolgen.

Dementsprechend stimmen auch die zahlenmäßigen Angaben im großen und ganzen überein:

bei Ileus	bei Hist.
durchschn. 139 mg%, höchst. 275 mg% (Plenk u. Kudlac)	rd. 135 mg% (Gerli)
durchschn. 180 mg% (Staemmler)	rd. 300 mg% (La Barre)
bis 500 mg% (Lange)	bis 400 mg% (Chambers u. Thompson)

Ein Charakteristikum für die Hist.-Wirkung ist bekanntlich die Konstanz- bzw. sogar Abnahme der Serumeiweißkonzentration,

auch wenn bei großen Dosen eine erhebliche Eindickung des Gesamtblutes erfolgt (s. Teil I).

De Toni zufolge [164] zeigt allerdings bei größeren Kindern die Blutflüssigkeit Tendenz zur Eindickung; bei kleineren Kindern beobachtete allerdings auch er eine Verdünnung.

Dale und Laidlaw [27] untersuchten zwei Katzen. In einem Fall änderte sich der Gehalt im Laufe des Schocks überhaupt nicht, im anderen sank er ab.

Kuschinsky [89] sah bei Hunden keine wesentlichen Schwankungen.

Ebenso Ewig und Klotz [37].

Auch Hashimoto [67] fand den Trockenrückstand des Plasmas unverändert (zit. n. Küpper [88]; s. dagegen das Ref. in Ber. Physiol. usw.).

Dérer und Steffanutti [29] stellten regelmäßig eine Eiweißabnahme bei der Katze fest, die allerdings nicht immer der Höhe der Dosierung parallel ging. In einem Falle wurde sogar ein Absinken der Refraktometerwerte von 6,00 % auf 4,85 %, d. h. um 1,15 %, registriert.

Gerade bei Kenntnis dieses Verhaltens ist eine Betrachtung des Serumeiweißspiegels bei der Darmverlegung von besonderem Interesse. Findet doch bei beiden Zustandsbildern eine weitgehende Flüssigkeitsabwanderung aus der Blutbahn statt. Bei völliger Identifizierung der Base als Ileustoxin wird man nun erwarten müssen, daß auch in diesem Falle die Kapillarmembranen für die Polypeptidmoleküle ohne jedes Hindernis durchgängig sind; d. h. die Refraktometerwerte müßten unverändert bleiben. Nachfolgende Tabelle gibt die Verhältnisse wieder:

Autor	Tier	Versuchsdauer	Refraktometerwert vorher	Refraktometerwert nachher	Diff.	Bemerkungen
Brandes	Hunde	72 Std.	7,5 %	8,24 %	+ 0,74 %	mit Wasserzufuhr
„	„	120 „	6,83 %	9,05 %	+ 2,23 %	mit Wasserzufuhr
„	„	48 „	8,39 %	10,55 %	+ 2,16 %	ohne Wasserzufuhr
Staemmler	Kaninchen u. Meerschw.	24-67 „	34 T.S [1]	38 T.S.	+ 4 T.S.	

Staemmler erhielt sehr unterschiedliche Zahlen; der Differenzwert schwankte zwischen — 4 und + 9 T. S.

Wie aus obigen Ausführungen hervorgeht, ist ein Unterschied im Eiweißgehalt des Blutes nach Ileus- bzw. reiner Hist.-Einwirkung zwar nicht sehr ausgeprägt, aber immerhin deutlich. Wir finden nämlich:

[1] Teilstriche.

bei Ileus: Erhöhung der Eiweißkonzentration im Serum,
bei Hist. dagegen eher ein Absinken.

Seltsovskij [144] spricht bei der Darmverlegung von einer Abnahme des Albumingehalts im Blut, der eine Zunahme der Globuline entgegensteht. Eine solche Verschiebung ist bei den Unterschieden in der Molekülgröße — und infolgedessen auch in der Fähigkeit, durch die Membranen hindurchzuschlüpfen — ohne weiteres verständlich. Auch unter Hist. tritt sie auf; hier kommt es ja zur „Albuminurie ins Gewebe" (Eppinger). Dérer und Steffanutti [29] gelangen bei einem Vergleich der Abnahme des Gesamteiweißgehalts bzw. des osmotischen Drucks des Blutes zu ähnlichen Erkenntnissen.

Schließlich sei auf eine Mitteilung von Haden und Orr [60] hingewiesen. Diese stellten bei Darmunwegsamkeit ein mächtiges Absinken des O_2-Gehalts im venösen Blut, nämlich von 60,8 auf 16,8 %, fest; im arteriellen Anteil waren die Verhältnisse normal. Wenn diese Werte bei der von ihnen angewandten Versuchsanordnung — Abbindung am Pylorus — auch nicht ohne weiteres auf tieferliegende Verschlüsse übertragen werden können, so ist doch die Parallele zur Hist.-Hypoxämie auffallend.

Ebenso wie die Kochsalzverluste findet auch die Plasmaverringerung beim Darmverschluß hauptsächlich ihre Erklärung in der Durchtränkung der am meisten toxisch geschädigten Gebiete: Ileusdarm und der übrige Bereich der Splanchnicusgefäße. (Daneben spielt für die Bluteindickung natürlich die gestörte Rückresorption aus dem Verdauungstrakt eine Rolle.) — Als Folge davon fällt der Wassergehalt des Meerschweinchenblutes von normal 83 % auf 78,38 % (Sauer [135]). Aird [3] sah bei Verschluß des unteren Ileums bei zwei Hunden keine Veränderungen der Plasmamenge, bei zwei anderen einen Rückgang von 31 bis 50 %; bei Verschluß des Duodenums betrug er 31—47 %. Gendel und Fine [49] beobachteten einen Plasmaverlust

nach 6 Stunden um durchschnittlich 36,4 %,
nach 24 Stunden um durchschnittlich 55 %.

Dementsprechend kommt es zu einem Anstieg der zellulären Bestandteile. Brandes [15] gibt eine Zunahme der roten Blutkörperchen um 3,3 Mill. an. Demidova [28] beschreibt eine Erythrozytenvermehrung bis zu 13 Mill., Leukozytenwerte bis zu 40 000. Sie erklärt diese hohen Zahlen allerdings nicht nur durch Wasserverlust, sondern auch durch Depotausschüttung und Knochenmarksreizung bedingt. Die Blutkörperchenresistenz ist vermindert (Tomassini [163], Rabboni [126]).

Auch Hist. hat hochgradige Bluteindickung zur Folge, die — analog dem Darmverschluß — durch „seröse Entzündung" zustandekommt. (Daß dabei allerdings bezüglich des Eiweißdurchtritts feine Unterschiede bestehen, wurde oben erörtert.) Hashimoto [67] gibt

eine Zunahme des Trockenrückstandes des Blutes um 6—17 % an. Gaddum [47] spricht von einem Anstieg der Blutkörperchenkonzentration im strömenden Blut um 30—50 %. Diese Werte dürften allerdings das Maximum der Erythrozytenvermehrung nach Einwirkung der Base darstellen (s. dazu die Angaben bei Feldberg und Schilf [39]). — Wesentliche Differenzen bestehen bezüglich dieses Punktes also zwischen Ileus- und Hist.-Effekt anscheinend nicht.

Übereinstimmend mit den Anschauungen von Demidova besteht auch nach Pescatori [124], Takeda [154], Samarin [134], Staemmler [150], Tönnis und Brusis [160] u. a. bei der Darmverlegung Leukozytose. Die letztgenannten Autoren weisen daneben auf eine zunehmende Linksverschiebung hin; auch Takeda hebt Anhäufung der Stabkernigen hervor. Pescatori zufolge wird Lymphopenie deutlich, später entwickelt sich eine Monozytose. Das weiße Blutbild nach Hist. wurde als uncharakteristisch dargestellt (s. Teil I). Man wird also den vielleicht vorhandenen Gegensätzen

bei Ileus	bei Hyst.
Leukozytose gesetzmäßig	unregelmäßiges Verhalten der Zahl der weißen Blutkörperchen
eher Lymphopenie	eher Lymphozytose

keine große Beweiskraft zumessen.

Die kreisende Blutmenge ist beim Ileus (Naegeli und Korth [115] Mitsufuji [107], Doi Yakukazu und Koichiro Ito [30], Tokarski [162]), ebenso wie unter Hist.-Einwirkung, beträchtlich herabgesetzt[1]. Aird [3] fand einen Rückgang bei Obturation am Duodenum von 14—44 %. Bei Verschluß am Ileum war nur in der Hälfte der Fälle eine Reaktion zu konstatieren, die Zahlen waren hier 23—44 %. Shiokawa [147] beobachtete, daß das im Pfortaderkreislauf zirkulierende Blut bis auf 1/4 verringert sei. Bezüglich der Veränderungen bei Hist. s. Teil I. — Soweit überhaupt bei den schwankenden Werten ein Vergleich möglich ist, kann eine gewisse Übereinstimmung zwischen beiden Zustandsbildern nicht geleugnet werden.

Die Theorie eines reflektorischen Schocks beim Darmverschluß ist überholt. Orator [120] S. 25 schreibt aber: „Wenn wir neuerdings unter Schock ein Versagen der Kreislaufregulationen verstehen (Rein), dann könnte über diesen Umweg eine gewisse Berechtigung, den Ileustod als Schocktod zu bezeichnen, wieder aufleben." Starlinger und Scholl [151] weisen energisch auf den Kreislaufzusammenbruch beim Darmverschluß hin, sehen ihn allerdings nicht als Folge einer Darmintoxikation an. Mit der Feststellung einer beträchtlichen

[1] In gleicher Weise ist auch die Strömungsgeschwindigkeit bemerkenswert verzögert (Mitsufuji).

Herabsetzung der Menge und einer hochgradigen Eindickung des zirkulierenden Blutes sind ja bereits zwei wesentliche Koeffizienten für einen Kollaps vorhanden. Ein „Versacken des Blutes" ist also für die Annahme einer Rückflußstörung zum rechten Herzen gar nicht mehr unbedingt notwendig. Immerhin interessiert dies im Zusammenhang mit der Hist.-Frage. — Beträchtliche Blutansammlung in den Darmgefäßen ist ein regelmäßiger Befund. Nun ist dies allerdings für eine Hist.-Beteiligung wenig beweisend, da

1. im Anfang bei akutem Verschluß die Gefäßerweiterung wohl infolge reaktiver „kurzer vasomotorischer" (Orator), also wohl von Axonreflexen zustandekommt;
2. im weiteren Verlauf mit dem Sistieren der Pendelbewegungen des Darms die Motorik des Pfortaderkreislaufs gestört ist (nach Orator; Nadeïn [114]);
   schließlich
3. infolge der Darmblähung auch an eine mechanische Beeinträchtigung des Rückstroms zur Leber gedacht werden muß.

Doch weisen Moon und Morgan [108] auf eine allgemeine Kapillarerschlaffung hin, wodurch das Angebot an das Herz ungenügend wird. Diesen Schockzustand führen sie auf die im absterbenden Darm gebildeten Gewebsgifte, insbesondere das Hist., zurück. Auch Tokarski [162] sieht in der Lähmung der Haargefäße (neben Veränderungen von Blutmenge und -zusammensetzung) die Todesursache. Nach Seulberger [145] „ist die Ileusnoxe anscheinend befähigt, auch Gefäßwirkungen infolge Erregung der vasodilatatoren, ja vielleicht sogar Lähmung der Konstriktoren, hervorzurufen". Dies mache sich besonders an den Kapillaren der Leber bemerkbar. Erinnert sei daran, daß Braun und Boruttau [16] ja direkt eine „Verblutungstheorie" für den Darmverschlußtod aufgestellt haben. Dies sehen sie allerdings als Gegenbeweis gegen eine Toxämie an, da bei dieser der Verlauf ein anderer wäre. Gurewitsch [56] zufolge hängt der Blutdruckabfall nicht nur von einer lokalen Erweiterung der Bauchgefäße, sondern auch von Veränderungen in der Peripherie ab. Am Hautkapillarnetz konnte er ausgedehnte Erweiterungen feststellen. Auch nach Urabe [168] besteht ja allgemeine Hyperämie. Wie G. weiter meint, befinden sich bei Darmverschluß im Blut — nicht aber im Darminhalt (s. o.) — Substanzen, welche eine dem Hist. analoge Wirkung besitzen. Er wies dies durch Blutdruckmessung und Mikrokapillaroskopie an gesunden Hunden, denen er Serum von Ileus-Tieren injiziert hatte, nach. Ferner demonstrierte er bei Durchströmung isolierter Organe die übereinstimmende Wirkung. Demzufolge betrachtet er den Kreislaufzusammenbruch bei diesem Zustandsbild als Hist.-Schock. Ebenso betont auch v. Ostrowski [122] die Ähnlichkeit von Blutdruck- und Kreislaufreaktion nach dem Einfluß des Amins bzw. von Stoffen, die sich in der Wand in-

karzerierter (!) Darmschlingen bildeten. — Zusammenfassend geht aus diesen Berichten doch wohl hervor, daß auch die hämodynamischen Faktoren bei der Darmverlegung grundsätzlich denen bei der Wirkung der Base gleichen. Ob allerdings die beim Ileus in Betracht kommenden Mengen dieses Stoffes ausreichen, um den Kreislaufeffekt hervorzurufen — eine Frage, die kürzlich Besser [9] bezweifelte — ist ein Problem, das hier nicht zur Debatte steht.

Wie oben schon ausgeführt, ist der Flüssigkeitsbedarf des Organismus beim Darmverschluß mächtig gesteigert. Auf der einen Seite sinkt die Zufuhr (verminderte Resorption), auf der anderen Seite sind die Verluste — weniger durch Erbrechen und Harnentleerung, als vielmehr — durch Ausscheidung in den gestauten Darm sowie Abgabe in bestimmte Gewebe beträchtlich erhöht. Der gestaute Wasserinhalt bei Ileumverschluß kann $^1/_9$ bis $^1/_{10}$ des Körpergewichts betragen (Takeda [154], ebenso Casabona [22]). Die betroffenen Schlingen wie überhaupt das ganze Splanchnicusgebiet sind an diesem Prozeß der Aufsaugung besonders beteiligt. Wangensteen [172] fand am Verdauungstrakt Gewichtszunahmen, die zwischen 34 und 114 % schwankten. Je näher der Abschnürung, desto schwerer wurde der Darm. Ähnliches wird durch Steigerung des relativen Lebergewichts (Verhältnis zwischen Leber- und Körpergewicht) kund. Sie beträgt nach den Angaben Seulbergers [145] 5,6 %. Die Folge ist zunächst einmal Eindickung des Blutes. Während diese aber bei Hunger- und Durstlieren durch Übertreten von Wasser aus Haut und Muskulatur in verhältnismäßig bescheidenen Grenzen bleibt, ist dieser Regulationsmechanismus beim Ileus, wohl infolge der Toxämie, gestört. Wir beobachten hierbei sogar im allgemeinen Anstieg der Wasserwerte der Haut, während der Flüssigkeitsgehalt der Muskulatur nur geringgradig absinkt (Zahlen bei Sauer [135], Brandes [15]). Die Zellen selbst werden anscheinend wenig davon betroffen; erheblicher ist die Abnahme der interstitiellen Flüssigkeit (Miller [106]). — Ähnliche, wenn auch nicht so krasse Verhältnisse gelten für den Chlorstoffwechsel. Der Glykogengehalt der Skelettmuskulatur schwindet bis auf bescheidene Werte (0,02 % [Seulberger]); weniger als 10 % des Normalbestandes (Lange [92]). Daraus resultiert, im Verein mit der gestörten Synthesefähigkeit, der Ernährungsstörung usw., ausgesprochene Asthenie (Lange).

Daß bei Darmverschluß die zunächstliegenden Körperregionen besonders flüssigkeitsreich sind, ist, auch ohne an eine Wirkung der Base zu denken, erklärlich. Immerhin ist beachtenswert, daß auch nach Hist. sich die „seröse Durchtränkung" vorwiegend auf den Magen-Darmtrakt erstreckt (Ewig und Klotz [37]). Genaue Werte über den Gehalt in Muskel und Haut habe ich nicht gefunden. Doch liegt keine Veranlassung vor, einen prinzipiellen Unterschied gegenüber den bei Darmverlegung bekannten Zahlen anzunehmen. Das gleiche gilt bezüglich der Chlorverschiebungen. Der Glykogenabfall

in der Muskulatur kann bis zu 60 % betragen (Chambers und Thompson [23]). Möglicherweise erweist sich also diesbezüglich die Ileusnoxe wirksamer als das Hist. Muskeladynamie tritt auch bei Hist.-Tieren auf (Kirch [81]).

Die path.-anatomischen Veränderungen der Leber beim Ileus werden wie folgt beschrieben (Seulberger [145], Takemura [156], Urabe [168], Seltsovskij [144]); im übrigen nach Orator [116]:

Hyperämie der Läppchenzentren . . . . . nach 2 Std.
Kapillardilatation, Blutaustritte, Ödem (Takemura); infolgedessen ausgesprochen wabige Struktur und deutlicheres Hervortreten d. einzeln. Läppchen (Seulberger). Vergrößerung des Organs (Brandes).

Leberzelldegeneration . . . . . nach 8 Std.
(nach Matsukura [98] hauptsächlich bei Dünndarmverschluß),
Vakuolenbildung (Seulberger),
z. T. Nekroseherde (nach M. hauptsächlich bei Dickdarmverschluß).
„Die Zellen stellen eine z. T. homogene, z. T. körnige Masse dar, in die Zellkerne regellos eingestreut sind" (Seulberger).

Schwund des Glykogens
Vollkommene Glykogenfreiheit . . . . . nach 24 Std.
(Nach Seulberger bleibt allerdings ein minimaler Bestand, rd. 0,8 % des normalen Gehalts, erhalten.)
Gewichtsabnahme (rd. 11 %; Seulberger).

Infiltration mit Lipoidgranula . . . . . nach 24 Std.
Erhöhung des Fettgehalts.

Degeneration der Kupferschen Sternzellen . . . nach 30 Std.

Abnahme der Trockensubstanz.

Zunahme des Wassergehalts.

Die nachfolgende Zusammenstellung drückt die Verschiebung der Wasserwerte zahlenmäßig aus. Um den Einfluß der Flüssigkeitszufuhr klarzumachen, sind die entsprechenden Ergebnisse mit aufgeführt:

Autor	Unters.-Objekt	Unterbindung am	Endwert best. n. Tagen	Ausgangswert %	Endwert %	Differ. %
1. Brandes	Hund	ob. Jejunum	2	69,5	71,0	+ 1,5
2. „	„	„ „	5	70,21	76,76	+ 5,55
3. Seulberger	„	Rec. duodeno jejunalis	2	66,88	74,3	+ 7,43
4. „	„	„ „	4—5	66,88	73,86	+ 6,98
5. Sauer	Mensch			70,43	75,14	+ 4,58
6. „	Meerschw.	Rectum (!)	2	72,27	71,53	— 0,74
7. „	„	„	2	72,27	71,59	— 0,68

Diese Werte wurden gefunden bei:

1. ohne Wasserzufuhr,
2. mit Wasserzufuhr,
3. ohne NaCl-Infusion,
4. mit NaCl-Infusion,
6. ohne Normosalinjektion,
7. mit Normosalinjektion.

Hist. macht ebenfalls eine Wasseranreicherung der Leber, und zwar stellte Oshima [121] bei Kaninchen, die rund 16 Stunden nach der Injektion getötet wurden, eine Erhöhung auf durchsch. 74,08 % (gegenüber normal 73,42 %) d. h. also um 0,66 % fest. Vielleicht ist also der Prozeß bei Darmverschluß stärker ausgeprägt; möglicherweise werden die „Ileuswerte" aber auch bei entsprechend langer Einwirkung der Base erreicht.

Glykogenmobilisierung ist, wie schon erwähnt, auch bei dieser sehr ausgeprägt.

Chambers und Thompson [23] geben einen Verlust von 80 % in den ersten 15 Minuten des Schocks an.

La Barre [90] beobachtete bei Meerschweinchen ein Absinken von 7,7—8,85 auf 1,9—3,35 g pro 100 g Leber;

Amelio [6] ein solches um die Hälfte des Glykogenbestandes.

Immerhin erweist sich das Organ auch noch nach langer Hist.-Verabreichung als glykogenhaltig (Kirch [81]). Es scheint also die Glykogenolyse bei Ileus ausgedehnter zu sein, als dies durch den Hist.-Einfluß allein erklärt werden kann.

Im übrigen ergibt Untersuchung der Hundeleber während des Hist.-Kollapses Eppinger und Leuchtenberger [35]):

Mächtige Blutansammlung im Bereich der v. centralis und der zentralen Kapillaren.
Deutliches Ödem.
Erweiterung der perikapillären Lymphräume.

Dies führt zu:

Druckatrophie bzw. fettiger Degeneration der Leberzellen,
Eisenimbibition der Kupferschen Sternzellen (durch Phagozytose der Erythrozyten).
U. U. Umbau durch bindegewebige Organisation bzw. Regeneration des Parenchyms.
(Ähnlichkeit mit Lebercirrhose.)

Kirch [81] beobachtete erheblich geringere Schädigungen; im allgemeinen nur:
Hyperämie,
Ödem,
beginnende Verfettung,
Hämosiderose.

Ewig und Klotz [37] heben die Vergrößerung des Organs hervor.

Heinlein [69, 70] experimentierte mit Katzen (Fleischfresser) und Kaninchen (Pflanzenfresser). Trotz dieses Unterschiedes in der Nahrungsart sah er prinzipiell die gleichen Veränderungen. Bei Verabreichung kleiner Mengen, die nicht zum Schock führten, traten auf:

Gefäßwandveränderungen:
Endothelablösung,
Plasmaaustritte,
Aufquellung der Wand.

Kleine Blutaustritte.

Kleinere und größere Infiltrate (aus Lymphozyten und histiozytären Elementen bestehend) um die Gefäße herum; anscheinend kleine Nekrosen mit sekundärer Zelleinwanderung.
(Ähnlichkeit mit eklamptischen Nekrosen.)

Chronische Hist.-Vergiftung (Heinlein [68]) führte zu:

Hyperämie in den Kapillaren und Gefäßwandschädigung (s. o.),
Exsudation und Erweiterung der Gewebsspalten,
Zellanhäufung in Gefäßen und im Glissonschen Bindegewebe (Lymphozyten und Histiozyten).
Leberzellveränderungen: groß und hell; Protoplasma oft ausgelaufen; Kerne unverändert.
Manchmal kleinste Nekrosen.
Veränderungen der Sternzellen: groß und geschwollen, oft von der Wand abgelöst.
Bindegewebsvermehrung um die Zentralvene herum und in der Glissonschen Kapsel.
Dadurch ab und zu, im ganzen aber recht selten:
Dissoziation und Destruktion des Parenchyms.

Besonderes Interesse verdienen m. E. diese letzten Beobachtungen; denn, wenn überhaupt, muß ja auch beim Ileus eine protrahierte Hist.-Intoxikation erwartet werden. Vergleicht man die Befunde, so fällt auf:

In mehr oder minder großer Übereinstimmung treten bei beiden Zustandsbildern Vergrößerung, Hyperämie, Blutaustritte, Exsudationen, Degenerationserscheinungen an Leber- und Kupferzellen, z. T. Nekrose ebenso wie die Wasserzunahme auf.

Die Unterschiede bezüglich Glykogenabbau sind schon oben behandelt.

Leberverfettung tritt bei der Darmunwegsamkeit regelmäßig auf. Ob eine solche immer bei der Aminvergiftung vorkommt, erscheint zunächst nach den histologischen Beschreibungen (s. o.), dann aber auch nach den chemischen Untersuchungen zweifelhaft. Die Fettextraktivstoffe in der Trockensubstanz (normal höchstens 14,46 %) sind nämlich

bei Ileus nach Seulberger [145] durchschnittlich um fast 8 % auf 22,14 % erhöht; dagegen
bei Hist. nach Oshima [121] durchschnittlich um gut 3 % auf 11,25 % erniedrigt!

Im übrigen sind die durch Hist. ausgelösten geweblichen Schädigungen tiefergreifend, z. T. auch anderer Art:

a) Die typischen Gefäßwandveränderungen nach Hist. mit Erweiterung der perikapillären Räume, Quellung der Wand usw. werden bei der „Ileusleber" nicht angegeben. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die Untersuchungen z. T. schon vor langer Zeit und von ausländischen Forschern ausgeführt wurden, während die Lehre von der „serösen Entzündung" ja noch nicht sehr alt ist. Es muß also in Rechnung gestellt werden, daß dieser Frage in neuerer Zeit, und besonders bei uns in Deutschland, erhöhte Aufmerksamkeit zugewandt wird.

b) Unerwähnt bleibt bei den „Ileusbefunden" auch die Bindegewebsvermehrung. Wenn man auch nicht einen „Leberumbau" im Sinne Eppingers erwarten kann, so müßten doch, nimmt man eine dominierende, langdauernde Hist.-Wirkung an, gewisse Andeutungen in dieser Richtung vorhanden sein. Immerhin gilt auch hierfür in gewisser Weise das unter a) Gesagte.

c) Auch früheren Betrachtern wäre aber sicher eine vermehrte Ansammlung von Histiozyten und Leukozyten aufgefallen, wie sie Heinlein gerade für die Leber hervorhebt. Er lehnt ja gerade wegen dieser Zellinfiltrationen die „seröse Entzündung" für Hist. ab. Daß davon in der Darstellung von Eppinger als dem Mitbegründer dieser Anschauung nicht die Rede ist, ist nicht besonders verwunderlich. Außerdem muß die Möglichkeit einer anders gearteten Reaktion bei Hunden in Erwägung gezogen werden. (Erinnert sei nur an die „Lebersperre" von Mautner und Pick gerade bei diesen Tieren.) — Auf Grund der Arbeiten Heinleins aber glaube ich, diesen Unterschied konstatieren zu können:

Folgen des Ileus sind hauptsächlich Degeneration und Nekrose;
Folgen der Hist.-Vergiftung sind auch entzündliche Vorgänge.

Das Pankreas weist beim Darmverschluß anfangs trübe Schwellung und protoplasmatische Vakuolenbildung (Palma [123]), nach Orator [120] jedoch Hyperämie und Zeichen von Überfunktion auf. Später tritt eine deutliche Wucherung des interstitiellen Bindegewebes ein; schließlich kommt es zu völliger Zerstörung der Architektur (Palma). In ausgeprägten Fällen findet man leukozytäre Infiltration, Ödem der Drüse mit ausgedehnten Blutungen, Nekrosen des Parenchyms und Fettnekrosen (Bottin [14]). Ihm zufolge ist das so geschädigte Organ Produktionsstätte toxischer Substanzen; darauf beruhe die Wirkung der „Verdauungssäfte" beim Darmverschluß. Palma mißt den Zirkulationsstörungen im Abdominalkreislauf große

Bedeutung bei. Nach der Auffassung Bottins jedoch beruhen die umfassenden Zerstörungen auf dem Eindringen von Fermenten und Bakterien durch den Ductus Virsungianus. Dies wiederum ist erst durch die Darminhaltsstauung möglich und wird durch sie begünstigt. Danach sind also vorwiegend „mechanische" Faktoren und nicht die intestinale Intoxikation zur Erklärung der Pankreasschädigungen heranzuziehen.

Es ist deshalb kein Gegenbeweis gegen die Hist.-Theorie, wenn solche bei Vergiftungen mit der Base nur in bescheideneren Grenzen beobachtet werden. Immerhin kommt es auch hierbei gelegentlich zu Nekrosen (Eppinger und Leuchtenberger [35]). Druckatrophie und Zellschädigung infolge des Plasmaaustritts sowie Verdauungstätigkeit der Fermente wirken dabei zusammen. —

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß man ja bei der Pankreasnekrose auch die Wirkung hämolysierender Toxine annimmt. Klages [82] hält es nun für möglich, daß im Rahmen des allgemeinen Eiweißzerfalls Hist. aus dem Blutfarbstoff gebildet wird. Dadurch werde die Widerstandskraft der Erythrozyten gemindert und so der Blutkörperchenzerfall begünstigt. Martens [96] fand allerdings im Blut von Hunden mit experimenteller Pankreasnekrose kein Histamin.

Für Ileuswirkung pathognomonische Veränderungen der Milz, sei es mikro- oder makroskopisch, bestehen nicht. Wie auf andere Reize, so reagiert das Organ auch hier zunächst mit

Hyperämie und fleckförmigen Blutungen,
Erweiterung der Sinus,
Schwellung der Sinusepithelien.

Der Leukozytengehalt und ihre Anordnung sind wechselnd; die Follikel sind z. T. gut begrenzt, z. T. verwaschen. Romsauer [129] bezeichnet diesen Zustand als Intumescenz-Stadium. Er setzt ihn einer abakteriellen septischen Entzündung, einer Splenitis albuminotoxica essentialis, gleich. Seiner Darstellung nach erlahmt bei langdauernder Toxineinwirkung schließlich die Widerstandskraft: atonisches Stadium. Der Zeitpunkt dieses Versagens hänge weitgehend von der individuellen Eigenart ab. Die atonisch-atrophische Phase ist path.-anatomisch nicht deutlich gekennzeichnet. Die Ausdehnung der Sinus ist bis zu extremen Werten gesteigert; die Färbbarkeit der Zellen nimmt ab. Die noch lebenden Phagozyten bauen aus dem Überschuß an Blut eine größere Menge von Blutpigment ab; dies drückt sich in starker Hämosiderose aus. Die Follikel sind manchmal etwas aufgelockert, die Keimzentren aber unverändert. Leukozyten, Plasmazellen und Lymphozyten sind sonst nur vereinzelt im Gesichtsfeld zu sehen. — Pescatori [124] weist nebenbei auf Vermehrung der Reticulo-Endothel-Zellen hin. Nach Mitsufuji [107] besteht später Tendenz zu Schrumpfung und destruktiven Veränderungen.

Betto [10] fand nur bei tiefsitzenden Verschlüssen wesentliche, den obigen Befunden entsprechende, Schädigungen. In dem Bericht Romsauers, der im Tierexperiment die Unterbindungen in wechselnder Höhe vornahm, ist dies jedoch nicht hervorgehoben.

Die Hist.-Einwirkung wird auch bei der Milz von Eppinger und Leuchtenberger [35] bzw. von Heinlein [68—70] grundsätzlich verschieden geschildert. Ähnlich wie bei der Leber, stellen erstere auch hier die Zunahme des Bindegewebes bei gleichzeitigem Verschwinden der lymphoiden Substanzen in den Vordergrund. Zusammenschrumpfen des Organs — dies betonen auch Ewig und Klotz [37] —, auch cirrhoseähnliche Bilder seien die Folge. Nach Kirch [81] ist die vermehrte Eisenablagerung auffällig; sonst schließt er sich im wesentlichen den Untersuchungsbefunden Eppingers an. Heinlein dagegen gibt, auch bei chronischer Belastung mit Schockdosen, nur

Hyperämie und Dilatation der Sinus,
Vergrößerung der Follikel,

manchmal

Hämosiderose sowie Veränderungen an den Trabekelgefäßen

an. Bei kleinen Mengen fiel die Anwesenheit von Riesenzellen auf. Gelegentlich waren Eiweißausscheidungen im Zentrum der Lymphknötchen festzustellen. —

Überblickt man die Beschreibungen bei beiden Zustandsbildern, so hat man nicht den Eindruck, daß es sich um prinzipiell verschiedene Schädigungen handelt. Eine gewisse Übereinstimmung ist vorhanden. Die Unterschiede sind jedenfalls nicht so groß, daß man sie als wesentlichen Einwand gegen die Hist.-Theorie anführen könnte.

Die Niere zeigt beim Ileus Glomerulus-Hyperämie sowie Entartungsvorgänge an den Epithelien. Hashimoto [65] fand die Glomeruli anscheinend unverändert. Matsukura [98] sah eher nekrotische Schädigungen; seiner Meinung nach herrschen dagegen bei Dickdarmverschluß eher Degenerationserscheinungen vor.

Auch unter Hist. wird das Organ wenig betroffen. Das gleiche gilt von der Allylaminintoxikation, die sich ja grundsätzlich in gleicher Weise, nur stärker, auswirkt (Eppinger [33]). Wenn auch bei der chronischen Hist.-Vergiftung die Bilder variieren, so beobachtet man doch immer die für die Base typischen Veränderungen: Blutstauungen (aber auch im Mark), Plasmaaustritte, Verquellung der Gefäßwände; manchmal perivasculäre Rundzelleninfiltrate.

Wie die meisten anderen Organe, so zeigt auch die Nebenniere beim Darmverschlußtod Hyperämie, z. T. Blutungen. Das Gewicht steigt auf das $1^1/_2$fache an (Higashi [72]); der Adrenalingehalt dagegen sinkt beträchtlich (Higashi, Takemura [155, 156], Staemmler [150]). Wie später gezeigt wird, ist dies auf die erhöhte Ausschüttung des Hormons zurückzuführen. Die regelmäßig eintretende

Abnahme der chromaffinen Substanz ist jedenfalls kein Zeichen von Insuffizienz (Staemmler). Auch die Silberreaktion des Marks nach Kon ist abgeschwächt (Takemura). In der Rinde schwinden Lipoide und doppeltbrechendes Fett, so daß sie einen atrophischen Eindruck macht (Higashi).

Über organische Veränderungen bei Hist. habe ich keine genaueren Angaben finden können. Einen Anhalt kann man nur aus den path.-anatomischen Befunden beim Verbrennungstod gewinnen; denn die Erscheinungen sind die gleichen wie beim Hist.-Kollaps (Ewig [36]). Bei solchen Leichen findet man:

Starke Blutansammlung, auch Extravasate,
Ödem,
Verlust der Chromierbarkeit des Marks,
fleckförmige Entfettung der Rinde.

In den Arbeiten Heinleins [68—70] wird die Nebenniere nicht erwähnt. Das gleiche gilt von dem Bericht von Eppinger und Leuchtenberger [35]. Sie schreiben nur, daß die durch Hist. bedingte „seröse Entzündung" auch in anderen Organen anzutreffen sei. — Ich glaube, daraus schließen zu können, daß die Schädigungen zumindest nicht sehr beträchtlich sind.

Auf keinen Fall jedenfalls sind sie so bedeutend, wie die Veränderungen beim Darmverschluß.

Auch Staemmler, der abweichend von den übrigen Untersuchern verhältnismäßig geringe Befunde bei der „Ileus-Nebenniere" beschreibt, hebt den Unterschied deutlich hervor: Bei Darmverlegung starke Abnahme der Chromaffinität der Markzellen; bei Hist. kein Unterschied gegen vorher. — Anatomische Erklärungen dafür sind nicht stichhaltig, da ja gerade das „Ileusgift" das Kapillarnetz der Leber durchströmen muß und so einen viel beschwerlicheren Weg hat als das meist i. v. gespritzte Histamin.

Nach Orator [120] ist beim Darmverschluß lange Zeit kein krankhafter morphologischer Befund am Herzen festzustellen. Erst spät kommt es zu degenerativen Veränderungen am Myocard.

Die Ansichten über die Verhältnisse nach Hist. sind hingegen sehr verschiedenartig. Vom physiologischen Standpunkt aus nimmt Rühl [130] als Ursache der Herzinsuffizienz Schädigungen der Muskulatur an (s. auch Teil I). Heinlein [68—70] berichtet, daß auffallend oft Gefäßwandveränderungen anzutreffen seien. Dadurch werde, wie immer, auch das Parenchym mit betroffen. Dies äußere sich in trüber Schwellung, diffuser Verfettung, Nekrosen, kleinen Schwielen usw. Durch Zelleinwanderung entstehe das Bild einer herdförmigen Myocarditis. Unter allen Organen sei der Herzmuskel am häufigsten von entzündlichen Vorgängen befallen. Meessen [100] erklärt die Nekrosen eher durch Kreislaufstörung, d. h. Coronarinsuffizienz; doch weist H. diesen Einwurf unter Hinweis auf die

von ihm verwendeten geringen Mengen zurück. Bei Eppinger und Leuchtenberger [35] dagegen findet sich überhaupt keine Erwähnung. Man könnte als Erklärung — ähnlich wie möglicherweise bei der Leber — eine andersartige Wirkung bei den verschiedenen Tierarten (Heinlein: Katzen bzw. Kaninchen; Eppinger: Hunde) annehmen. Nun sammelte aber Kirch [81], der mit Katzen, Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen arbeitete, an allen Tieren übereinstimmende Beobachtungen. Ihm zufolge kann von wesentlicher Muskelschädigung keine Rede sein. Bei länger dauernder Hist.-Verabfolgung sah er nur einmal unter 7 Tieren Verfettung beider Kammerwände. Bei den akuten Versuchen zeigten zwar 4 unter 16 Fällen ein path. Bild (2 mal fleckförmige Verfettung beider Kammern, je einmal herdförmige akute interstitielle Myocarditis bzw. mäßige Verfettung des linken Ventrikels); doch wird angenommen, daß dieses schon vorher bestand.

Eine eindeutig klare Anschauung über die Hist.-Wirkungen läßt sich also nicht gewinnen. Deshalb lassen sich auch keine konkreten Folgerungen ziehen. Neigt man der Ansicht von Kirch zu, wird man eine gewisse Ähnlichkeit gerade in den negativen Befunden bzw. den Entartungsvorgängen beim Ileus als auch unter Hist. sehen. Akzeptiert man die Darstellung Heinleins, so gilt das für die Leberveränderungen Gesagte.

Die Lunge kann nur in recht unbedeutendem Maße durch die Toxinwirkung beim Darmverschluß betroffen sein. Unter allen Arbeiten, die sich mit den Veränderungen dabei befassen, fand ich nur bei Moon und Morgan [108] diesbezüglich einen Hinweis: sie beobachteten regelmäßig Lungenödem.

Kirch [81] beschreibt ähnlich unwesentliche Schädigungen; auch im Dauerversuch traten solche nicht ausgeprägt auf. Demgegenüber macht sich nach Heinlein [68—70] der Effekt ja besonders deutlich an den kleinen Pulmonalgefäßen bemerkbar. Herdförmige Endothelabhebung und Ödem der Wand — entsprechend der „serösen Entzündung" — sind Ausdruck dafür. Tsuji [167] hebt im Schock, allerdings am Meerschweinchen, die mächtige Hyperämie und z. T. Transsudation in die Alveolen hervor. An der gleichen Tierart machen Biedl und Krauß [12] neben ausgeprägter Kontraktion der Bronchien besonders auf die maximale Dehnung und, dadurch bedingt, z. T. Läsion der Alveolenwände aufmerksam. Ebenso ergab sich Minouchi [104] ein umfangreiches path.-anatomisches Resultat. Auch nach Eppinger und Leuchtenberger [35] kann das Organ stark beteiligt sein. — Diesen Anschauungen folgend, kristallisiert sich doch die Meinung heraus, daß anscheinend

bezüglich der Einwirkung auf die Lunge die pharmakologischen Eigenschaften des Hist. und des „Ileus-Toxins" nicht als identisch anzusehen sind.

Staemmler [150] konnte mikroskopisch am Gehirn keinen path. Befund erheben; Kodaira [84] dagegen stellte histologische Veränderungen fest. Untersuchungsergebnisse nach Hist. sind mir nicht bekannt.

Der vermehrte Glukosegehalt im Blut kann, theoretisch, hervorgerufen sein durch:

1. Unterfunktion des Inselapparates des Pankreas;
2. Überfunktion des Nebennierenmarks.

Schließlich kann die Ursache

3. in der Leber selbst liegen.
   a) Direkte Reize können abnorme Glykogenolyse veranlassen.
   b) Infolge organischer Schädigung kann eine Glykogensynthese unmöglich werden; endlich mag hier und da beim Zellzerfall autolytischer Abbau auch von Polysacchariden stattfinden.

(Die sonstigen Umstände, die zu einer Hyperglykämie führen, können unberücksichtigt bleiben.)

Ad 1: Lange [92] (s. dagegen Staemmler [150]) nimmt an, daß der intravitale Aufbau zu Glykogen erheblich beeinträchtigt ist. Der gleiche Schluß ist, wenn auch nicht so deutlich hervortretend, aus den Versuchen Mianis [102] zu ziehen. Dieser beobachtete bei i. v. Traubenzucker-Injektion bei „Ileus-Hunger-Tieren" nur einen minimalen Glykogenanstieg der Leber, während der Gehalt der Muskulatur sich überhaupt nicht änderte. Der Gegensatz zu „Hunger-Tieren" war deutlich. — Wenn Takemura [156] auch einen „Pankreas-Diabetes" ablehnt, so deuten diese Ergebnisse doch auf verminderte Insulinproduktion hin. Eine solche ist ja leicht verständlich, wenn man die von Bottin [14] geschilderten Veränderungen der Bauchspeicheldrüse im Auge hat. Es ist dies, wie wir gesehen haben, eine dem Ileus spezifische Folgeerscheinung und weniger als Hist.-Wirkung zu erklären.

Ad 2: Kubanyi [87], ebenso Seulberger [145] sahen die Rolle des Nebennierenmarks für die Blutzuckerkurve bei Darmverlegung als ungeklärt an. Takemura [155] hielt die Funktion der Drüse (ebenso wie den Sympathicus) für bedeutungslos; Higashi [72] dagegen betonte die engen Beziehungen. Nach den Untersuchungen Staemmlers [150] müssen wir diesem Organ nun sicher eine überragende Stellung zuschreiben: vermehrte Adrenalinabgabe ist die Ursache der Hyperglykämie! Und zwar kommt diese nicht durch direkte Zellbeeinflussung zustande, sondern erfolgt auf nervöse Impulse hin: Sympathicus-Durchschneidung verhindert den Effekt!

Erst wenn

a) das Nebennierenmark durch die dauernde Überproduktion erschöpft ist,

b) die Adrenalinausscheidung nicht mehr ausreicht, oder

c) die Glykogenvorräte in den Depots bereits abgebaut sind, erfolgt ein Sinken des Dextrosegehalts im Blut. So findet nach Staemmler der später oft beobachtete Abfall des Blutzuckerspiegels seine einleuchtende Erklärung. — Außerdem muß man bei der Beurteilung der differenten Ergebnisse ja auch die verschiedenen Tierarten, konstitutionelle Unterschiede, Schwankungen in der Ernährung, variierende Versuchsanordnung usw. in Betracht ziehen.

Ein solcher Wirkungsmechanismus (wie der von S. für den Darmverschluß angegebene) ist aber für das Hist. undenkbar. Während bei der Obturation nach Splanchnicus-Unterbrechung der Blutzucker normal bleibt (Staemmler), zeigt beim Hist.-Schock Nebennierenentfernung kaum Einfluß auf die Hyperglykämie (La Barre [91]). Adrenalinabgabe spielt bei letzterem jedenfalls nur eine höchst untergeordnete Rolle. Überdies ist sie nur z. T. durch vegetative Reize bedingt, liegt ja doch — wie wir annehmen müssen — der Angriffspunkt der Base vorwiegend an der Drüsenzelle selbst. Reflektorisch können zwar sicher bei längerer Einwirkung sympathische Erregungen ausgelöst werden, wie dies bei der Blutdruckregulierung nach kleineren Dosen der Fall ist. Doch zeigt gerade dies Beispiel, wie durch den negativen Erfolg einer Nebennierenvenenunterbindung deutlich wird (s. Teil I), daß derlei Reflexe direkt durch den Sympathicus, nicht indirekt durch erhöhte Hormonausschüttung übertragen werden.

Ad 3a: Stände der Hist.-Effekt beim Ileus im Vordergrund, so müßte hier eine direkte Einwirkung auf die Nervenendigungen an der Leber bzw. die Zelle selbst erkennbar sein. Hormonale Einflüsse müßten dann ohne Bedeutung sein. Die Staemmlerschen Versuche aber zeigen klar, daß gerade das Gegenteil der Fall ist. Der Unterschied ist eindeutig:

das „Ileustoxin" setzt auf dem Wege über den Sympathicus an der Nebenniere,

Hist. aber an der Leber direkt an.

Ad 3b: Erwähnt werden mag noch, daß Leberdegeneration mit ihren möglichen Folgen für die Blutzuckerkurve sich in übereinstimmender Weise bei beiden Zustandsbildern auswirkt; doch ist diese Feststellung praktisch natürlich nebensächlich. Bezüglich des Darmverschlusses trat besonders Takemura [155] dafür ein.

Erhöhte Milchsäurespannung im Blut kann zunächst einmal durch gesteigerte Produktion infolge augenblicklichen Sauerstoffmangels bedingt sein, wie er sich z. B. bei Muskelarbeit einstellt. Aber auch bei dem überstürzten Glukosezerfall der Leber, wie wir

ihn bei akuter Darmverlegung antreffen, kann das O_2-Angebot ungenügend werden und so zu vermehrter Bildung unvollständiger Endprodukte im Kohlehydratstoffwechsel führen (Starlinger und Scholl [151]). Ein solcher Entstehungsmodus ist auch für Hist. denkbar, wenn er auch sicher nur von geringer Wichtigkeit ist. — In den terminalen Phasen des Darmverschlusses könnte Mangel an den Stoffen des Vitamin-B-Komplexes bedeutungsvoll sein. Neben dem Laktoflavin und dem Nikotinsäureamid, die aber nur indirekt als O_2-Überträger eine Rolle spielen, ist in erster Linie an das Aneurin zu denken. Auftreten von Milchsäure wird naturgemäß bei ungenügendem Vorhandensein dieser als CO-Carboxylase tätigen Substanz begünstigt. Dies beruht aber wohl weniger auf einer relativen Insuffizienz infolge der Giftwirkung als vielmehr hauptsächlich auf den „mechanischen" Folgen der Kotstauung: erhöhte Zerstörung im Darminhalt bei verminderter Resorption[1]. — Der Säurestoß wird bei intakter Resynthesefähigkeit nur von ganz kurzer Dauer sein. Besteht er aber längere Zeit, so muß eine Störung in der Rückbildung zu Traubenzucker vorliegen. Dies trifft nun sowohl für Hist.-Wirkung (s. dazu Eppinger, Laszlò und Schürmeyer [34]) als auch für den Darmverschluß zu. Bei letzterem ist nämlich, wie Untersuchungen von Lange [91] sowie von Nonnenbruch, Stary, Bareuther und Thelen [118] gezeigt haben, die Kopplung des Zucker- bzw. Brenztraubensäuremoleküls an Phosphorsäure — und diese ist ja für Dissoziations- und Assoziationsprozesse Vorbedingung — beeinträchtigt.

Da dieser Vorgang unter Steuerung durch das Corticosteron vor sich geht, ist man zunächst geneigt, hierin ein Versagen der Nebennierenrinde zu erblicken. Nun wird zwar die Drüse sicher durch die Toxämie geschädigt (Cutting [26]). Es ist aber sehr die Frage, ob dies der entscheidende Faktor ist, wie es — neben einer Dysfunktion des Marks — besonders für den Strangulationsileus behauptet wurde (s. bei v. Ostrowski [122]). Kann doch auch einfach ein Versagen anderer notwendiger Komponenten vorliegen und so eine unter normalen Verhältnissen ausreichende Inkretwirkung

a) den erhöhten Anforderungen nicht genügen,

b) sich unter den veränderten Bedingungen nicht entfalten können.

Theoretisch kommen als ursächliche Momente noch
Schädigung der Vitalität der Muskelzellen (denn in der Leber spielt die Resynthese der Milchsäure zu Dextrose ja nur eine untergeordnete Rolle),
Fehlen von Energie,
gestörte Sauerstoffzufuhr
in Betracht.

[1] Immerhin liegt ja auch ein Gegensatz Hist.—Vitamin B_1 vor (s. Teil I).

Glykogenarmut, auch der geringe Wassergehalt und die Veränderungen im Blutchemismus beeinflussen die Leistungsfähigkeit der Muskulatur; immerhin doch wohl nicht in ausschlaggebendem Maße.

Energiemangel spielt wohl kaum eine Rolle. Allerdings ist das Angebot infolge des gestörten Muskelstoffwechsels vermindert. Andererseits sind die äußeren Arbeitsbedingungen (infolge Toxizität des Blutes, O_2-Umsättigung, an manchen Stellen seröse Durchtränkung u. a.) ungünstiger als normal. Dies wirkt sich selbstverständlich auf die Energiebilanz aus.

Da unwahrscheinlich ist, daß den drei obengenannten Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Resynthese-Unfähigkeit bei Darmverlegung zukommt, muß diese letzten Endes doch in Sauerstoffarmut gesehen werden. Eine solche ist ja auch nach den Untersuchungen von Haden und Orr (s. o.) im venösen Blut sehr ausgeprägt. Hingewiesen sei darauf, daß Seulberger [145] ebenfalls für den „Antagonismus" zwischen Fett- und Glykogengehalt der Leber O_2-Mangel verantwortlich macht.

Denken wir diese Überlegungen im Hinblick auf die Hist.-Theorie noch einmal durch, so ergibt sich:

Das Inkret der Nebennierenrinde entfaltet prinzipiell dem „Ileus-Toxin" (Cutting) wie dem Hist. (s. Teil I) gegenüber eine antitoxische Wirkung. Ob nun aber Differenzen in der Hormonabgabe beim Darmverschluß bzw. unter dem Einfluß des Amins bestehen, läßt sich schwer entscheiden und müßte durch detaillierte Versuche geklärt werden.

Eingeschränkte Lebenskraft der Zellen und Energiemangel sind bei der Base in gleicher Weise in Rechnung zu stellen.

Charakteristisch für ihre Wirkungsweise jedoch ist ungenügende Sauerstoffversorgung. Auf eine solche ist aber auch das Unvermögen, Dextrose wiederzubilden, bei der Darmunwegsamkeit zurückzuführen.

Es ist also insofern eine Übereinstimmung festzustellen.

Allerdings sind die Wege, wie es zur Hypoxämie kommt, bei beiden Zustandsbildern sicher verschieden. Ohne darauf nochmals im einzelnen einzugehen, sei hervorgehoben:

Zweifellos[1] tritt die für Hist. typische Gasaustauschstörung in der Lunge beim Ileus nicht hervor.

Am Beispiel des Kohlehydratstoffwechsels wurde, in mehr oder minder ausführlicher Weise, das veränderte Leistungsvermögen von

Pankreas,

Nebennierenmark,

[1] s. Organbefunde.

Leber,
Nebennierenrinde,
Muskulatur,
Lunge

erörtert. Ich kann mich also bei einer speziellen Betrachtung der Organe kurz fassen.

Glykogenschwund und organische Schädigung müssen zu einer Störung der Funktionen der Leber führen. Matsukura [98], Trinchera [165] und Minucci del Rossi [105] demonstrierten mittels Farbstoffen die verminderte Ausscheidungsfähigkeit in die Galle. — Die Alveolarluft im Endstadium des Ileus weist zwar einen Geruch nach Aceton auf, doch ließ sich dieses nie nachweisen (Plenk und Kudlac [125]). Immerhin muß man wohl einen unvollständigen Fettabbau annehmen. Dieser würde die Milieuverschiebung nach der sauren Seite begünstigen. — Bei chronischer Darmunwegsamkeit ist die Desaminierungstätigkeit herabgesetzt (Titone und Marcatajo [159]). —Auch ist die Vermutung naheliegend, daß das schwer geschädigte Organ seiner physiologischen Aufgabe als Entgiftungsstation nicht mehr genügen kann (u. a. Klages [82]). Seyderhelm [146] (s. allerdings Miani [102]) sieht das Wesen des Darmverschlußtodes sogar in einem Versagen der Leber gegenüber der gesteigerten Giftzufuhr. Schließt man sich allerdings dieser Anschauung an, so lehnt man damit gleichzeitig die Hist.-Theorie ab. Denn bezüglich dieser Substanz ist eine chemische Detoxikation nicht von Bedeutung (s. Teil I); höchstens wirkt das große kapillare Netzwerk als Puffer (Feldberg und Schilf [39]).

Bei Darmverschluß findet — ähnlich wie beim Hist., nur stärker ausgeprägt und auf andere Weise hervorgerufen (s. o.) — eine vermehrte Adrenalinausschüttung statt. Das Hormon übt aber

beim Ileus einen exklusiven Effekt auf die Glykogenmobilisierung aus (Staemmler), während

bei Hist. sich die Wirkung vorwiegend als Reizung der anderen sympathisch-innervierten Organe bemerkbar macht (s. Teil I).

Ein völliges Mißverhältnis zwischen Angebot und Nachfrage nach dem Inkret des Nebennierenmarks liegt erst vor, wenn im terminalen Kollaps — bei beiden Zustandsbildern — die Beeinflussung des Gefäßtonus ausfällt. — Eine ähnliche Dysharmonie betr. der Rinde drückt sich auch in den Umstellungen im Mineralhaushalt und der erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren aus (bez. Hist. s. o.).

Für die Einschränkung der Harnsekretion spielen auch bei der Darmunwegsamkeit, ebenso wie bei der Amin-Intoxikation, Kreislaufstörungen und Kochsalzarmut eine wichtige Rolle. Doch ist zusätzlich beim Darmverschluß eine Schädigung der Niere anzunehmen (Trinchera [165], Schempp [136]), die ihren Ausdruck in Albuminurie findet. Bei dominierendem Einfluß der Base wird man an eine Ver-

engerung der Gefäße dieses Organs denken. Ob eine solche regelmäßig auftritt, ist mir nicht bekannt.

Ferner sei hingewiesen auf

die Veränderungen im außensekretorischen Anteil des Pankreas (s. oben),

die Veränderungen an der Milz, der Betto [10] eine Schutzfunktion dem Darmverschlußgift gegenüber zuschreibt.

Staemmler [150] hält einen Effekt des Toxins auf die nervösen Zentren für möglich.

Doch handelt es sich bei diesen Beobachtungen z. T. nur um Vermutungen; z. T. werden sie von andern bestritten. Ein Vergleich mit der Hist.-Wirkung ist daher nicht möglich.

Über eine primäre Herzbeeinflussung, wie eine solche sicher bei der Base vorhanden ist, habe ich keine Angaben finden können.

Zusammenfassende Betrachtung.

Im ersten Teil wird eine Übersicht über die Eigenschaften des Hist. gegeben. Dabei werden seine

Entstehung und Vorkommen im Organismus,
biologischen Wirkungen,
Wirkungen auf das Nervensystem,
„ „ die glatte Muskulatur,
„ „ „ Gefäße,
„ „ den Gesamtorganismus,
Beziehungen zu verwandten Symptomenkomplexen

beschrieben.

Dem zweiten Teil der Arbeit liegt die Fragestellung zugrunde: Ist Hist.- — qualitativ — in der Lage, die Erscheinungen beim Ileus zu erklären? —

Zunächst wird untersucht, ob überhaupt die Voraussetzungen für ein Wirken der Base gegeben sind. Dies wird in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren angenommen. Im einzelnen wird folgende Meinung vertreten:

Die Intoxikationstheorie für den Ileus ist heute gesichert. Sie gilt als Ausgangspunkt für die weiteren Überlegungen. — Die Hist.-Bildung ist bei Darmverschluß vermehrt. Entsprechend der allgemeinen Resorptionsstörung ist indessen die Aufnahme der Base durch die Darmwand verzögert. Dies ist aber — entgegen der Anschauung von Feldberg und Schilf — kein Gegenbeweis gegen die Hist.-Theorie.

Alsdann werden die Veränderungen
in Blut- und Kreislauf,
im gewerblichen Aufbau der Organe,
in den Organfunktionen

sowohl bei Ileus- als auch bei reiner Hist.-Wirkung gegenübergestellt.

Im Blutchemismus zeigen sich bei beiden Zustandsbildern prinzipiell gleiches Verhalten bzw. nur unwesentliche Differenzen bei Beobachtung

der Alkalireserve,
des Milchsäuregehalts,
„ Phosphorgehalts,
„ Traubenzuckergehalts,
„ Sauerstoffgehalts,
„ Verhältnisses Albumine : Globuline.

Andererseits ist

die Chloridabnahme bei Ileus wesentlich ausgeprägter als unter Hist.;

das phys. Verhältnis: $\frac{K}{Ca} = 2 : 1$ bei Ileus — im Gegensatz zu Hist. gestört;

die Serum-Eiweißkonzentration bei Ileus erhöht, bei Hist. dagegen unverändert bzw. erniedrigt. Es ist also die Kapillarmembran n u r bei Hist. — nicht dagegen bei Ileus — vollkommen für hochmolekulare Proteine durchgängig.

Bezüglich des

Reststickstoffgehalts,
Kaliumgehalts

ergibt sich kein klares Bild, da die Vergleichswerte und -befunde zu ungenau sind bzw. zu sehr schwanken.

Die hämodynamischen Veränderungen sind sowohl bei Ileus als auch im Hist.-Schock die gleichen:

Auf beiden Seiten
ist das Blut hochgradig eingedickt;
erfolgt ein Versacken in die Kapillargebiete;
ist die kreisende Blutmenge erheblich vermindert.

Bei einem allgemeinen Ueberblick über die Umstellungen in den Geweben fällt kein wesentlicher Unterschied bei beiden Zustandsbildern bezüglich der Wasser-, Chlor- und Glykogenverschiebungen auf.

Bei Betrachtung der Organe im einzelnen ergeben sich ähnliche Befunde an:

Milz,
Niere.

Dagegen treten an
Leber, Lunge,
Nebennieren

deutliche Unterschiede hervor.

Die Leber zeigt:

	bei Ileus	bei Hist.
Glykogengehalt	völlig geschwunden	nur z. T. geschwunden
Fettgehalt	vermehrt	eher vermindert
hist. Bild	Degeneration und Nekrose	Entzündung[1] (seröse Entz. + Zellinfiltration)

Die Lunge ist bei Hist. stärker geschädigt als beim Ileus; dagegen läßt sich an den Nebennieren nur beim Ileus — kaum dagegen bei Hist. — ein umfangreicher path.-anatomischer Befund erheben.

[1] Nach den Untersuchungen Heinleins.

Die Beobachtungen an:
Herz.
Gehirn
sind uneinheitlich und deshalb für eine Gegenüberstellung nicht zu verwerten.

Die Pankreasschädigungen sind beim Darmverschluß nur zum kleinen Teil durch Toxämie bedingt[1]; immerhin ist die gewebliche Reaktion bei Ileus als auch bei Hist. gleichgeartet.

Kritische Beobachtung des Kohlehydratstoffwechsels bei beiden Zustandsbildern läßt erkennen:

Bezüglich der Glykogen-Synthese bzw. -Abbau:

die Zuckermobilisierung kommt auf zwei grundsätzlich verschiedenen Wegen zustande:

bei Ileus wird sie durch erhöhte Adrenalinausschüttung ausgelöst, die ihrerseits Folge sympathischer Reize ist[2];

bei Hist. erfolgt sie durch direkte Beeinflussung der Leber- bzw. Muskelzelle.

Unterfunktion der Langerhansschen Inseln kann bei Beurteilung der Hist.-Theorie außer Betracht bleiben; die Veränderungen am Pankreas sind ja doch keine Toxinwirkungen!

Bezüglich der Glukose-Synthese bzw. -Abbau:

Die Resynthesefähigkeit der Muskulatur ist sowohl bei Ileus als auch bei Hist. stark eingeschränkt. Auch die Ursache dafür, nämlich die ungenügende Sauerstoffversorgung ist bei beiden die gleiche. Während dafür aber bei Hist. Gasaustausch in der Lunge verantwortlich ist, kann eine solche für den Ileus ausgeschlossen werden.

Dysfunktion der Leber, ebenso eine zumindest relative Insuffizienz der Nebennieren in späteren Stadien, tritt bei beiden Zustandsbildern auf. Auch die ursächlichen Momente, die zu einer Oligurie führen, stimmen beiderseits im wesentlichen überein. Doch werden folgende Unterschiede deutlich:

Die Seyderhelmsche Theorie einer ausschlaggebenden Rolle der Leber für den Darmverschlußtod ist mit der Hist.-Theorie unvereinbar.

Adrenalin übt beim Ileus eine nur auf Glykogenabbau gerichtete Wirkung aus; dies trifft für Hist. keineswegs zu.

Die Nierenfunktion ist nur bei Ileus gestört; bei Hist. ist sie anscheinend intakt.

Um nun zu einem abschließenden Urteil zu gelangen, müssen noch zwei Gedanken kurz gestreift werden.

---

[1] Entsprechend den Anschauungen Bottins.
[2] Nach den Untersuchungen Staemmlers.

1. Es sind auf der „Hist.-Seite“ z. T. Eigenschaften und Zahlenangaben eingesetzt, wie sie nur bei Verabreichung sehr hoher, zum akuten Schock führenden Dosen erreicht werden. Diese Veränderungen können also gar nicht bei Ileus erwartet werden.
2. Andererseits ist, auch bei Annahme der Hist.-Theorie, erklärlich, wenn sich bezüglich der Organschädigungen gewisse Unterschiede ergeben. Dies hängt mit dem verschiedenen Ausgangsort zusammen. Spritzt man Hist. subcutan oder i. v., so muß sich nach anatomischen Gesetzen der Effekt hauptsächlich auf Herz und Lunge, dann erst auf den großen Kreislauf erstrecken. Das bei Darmverschluß gebildete Gift muß sich dagegen vorwiegend am Darm selbst und in der Leber, erst in zweiter Linie an Herz und Lunge und in dritter Linie in der Peripherie auswirken.

Damit können aber keineswegs so grundsätzliche Differenzen gedeutet werden, wie sie z. B. bezüglich der Leber und der Nebenniere bestehen. Auch die Unterschiede bezüglich der Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels sind m. E. ein bisher unüberbrückbares Hindernis für die Annahme völliger Identität zwischen Hist. und „Ileus-Toxin“.

Am Ende möchte ich noch einmal hervorheben: Es ist bei dem weiten Umfang des behandelten Gebiets möglich, daß der eine oder andere Punkt, der vielleicht in diesem Zusammenhang von Interesse wäre, unerwähnt geblieben ist. Auch mag hier und da eine wichtige Angabe aus der Literatur übersehen worden sein.

Wenn so die Arbeit auch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, so halte ich mich doch zu dem Schluß berechtigt:

Viele Symptome bei Ileus können wir als Hist.-Wirkung erklären; eine vollständige Übereinstimmung besteht aber nicht. Es kann also die Base nicht das einzige „Darmverschlußgift“ sein.

Es ist mir ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. F. Gohrbandt für die freundliche Überlassung des Themas meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Schrifttum

I.

1. Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 8. Auflage (1941).
2. Abel u. Kubota: J. of Pharmacol. 13, 243; zit. nach Küpper (207), Feldberg u. Schilf (94) und Gaddum (107).
3. Ackermann: Z. physiol. Chem. 65, 504 (1910).
4. Ackermann u. Kutscher: Z. Biol. 54, 387 (1910).
5. Adler: Arch. exper. Path. 83, 248 (1918).
6. Aikawa: Arch. klin. Chir. 181, 330 (1935).
7. Akiyama: Fukuoka-Ikwaidagaku-Zasshi 30,3 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 82, 370.
8. — Fukuoka-Ikwaidagaku-Zasshi 30,4 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 82, 533.
9. Albus: Z. f. exper. Med. 108, 392 (1941).
10. Alexiu: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 145, 222 (1929).
11. Amann, Jarisch u. Richter: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 198, 158 (1941).
12. Ambache u. Barsoum: J. of Physiol. 96, 139 (1939); Ref. in Zbl. Path. 74, 186.
13. Anrep u. Barsoum: J. of Physiol. 85, 409 (1935); Ref. in Ber. Physiol. usw. 93, 41.
14. Andreoli u. Lucchi: Minerva Medica 7, 1117 (1927); zit. nach Feldberg u. Schilf (94).
15. Backman, Edström, Graß u. Hultgren: C. r. Soc. Biol. Paris 93, 186 (1925); Ref. in Ber. Physiol. usw. 33, 566.
16. Bansi: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 1938, 255.
17. Barger u. Dale: Zbl. Physiol. 24, 885 (1910).
18. — J. of Physiol. 41, 499 (1911); zit. nach Feldberg u. Schilf (94).
19. Barsoum u. Gaddum: J. of Physiol. 85, 1 (1935); Ref. in Ber. Physiol. usw. 91, 649.
20. — J. of Physiol. 85, 13 (1935); zit. nach Gaddum (107).
21. — Clin. Sci. 2, 357 (1936); Ref. in Ber. Physiol. usw. 99, 82.
22. Bartosch, Feldberg u. Nagel: Pflügers Arch. 230, 129 (1932).
23. — Pflügers Arch. 230, 674 (1932).
24. — Pflügers Arch. 231, 616 (1933).
25. Bassi u. Lanino: Ann. ital. Chir. 18, 705 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 96, 576.
26. Bauer, Dale, Poulsson u. Richards: zit. nach Mateeff u. Schneider (234).
27. Becher: Verh. Ges. Verdgskrkht. 1938, 369.

28. — Hippokrates 1940 II, 1229, 1265.
29. — Das Problem der Selbstvergiftung vom Darm (Stuttgart 1941).
30. Bedford: J. of Physiol. 93, 423 (1930); zit. nach Amann, Jarisch u. Richter (11).
31. Beiglböck u. Steinlechner: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 301.
32. Bennet u. Drury: J. of Physiol. 72, 288 (1931); Ref. in Ber. Physiol. usw. 63, 823.
33. Bergk: Chirurg 10, 548 (1938).
34. Berthelot u. Bertrand: C. r. Acad. Sci. 154, 1643 (1912); zit. nach Küpper (207) und Feldberg u. Schilf (94).
35. Berri u. Weinberger: Giorn. Clin. med. 9, 919 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 48, 788.
36. Best, Dale, Dudley u. Thorpe: J. of Physiol. 62, 397 (1927); Ref. in Ber. Physiol. usw. 41, 428.
37. Best u. Mc. Henry: J. of Physiol. 70, 349 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 60, 503.
38. Biedl u. Krauß: Wien. klin. Wschr. 1910 I, 385.
39. Binet: Untersuchungen aus der medizinisch-chirurgischen Physiologie (Paris 1937); Ref. in Z. org. Chir. 86, 209.
40. Bloch u. Pinösch: Z. physiol. Chem. 231, 236 (1936).
41. Boyd, Tweedie u. Austin: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 451 (1929); zit. nach Feldberg u. Schilf (94) und Gaddum.
42. Bourdillon, Gaddum u. Jenkins: Proc. roy. Soc. Lond. B. 106, 388 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 58, 433.
43. Branisteanu u. Nicolesco: Bull. acad. Méd. Roum. 8, 319 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 96, 107.
44. Brugsch u. Horsters: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 118, 267 (1926).
45. Brummelkamp: Nederl. Tijdschr. Geneesk. S. 5261 (1933); Ref. in Ber. Physiol. usw. 78, 263.
46. Büchner, Siebert u. Molloy: Beitr. path. Anat. 81, 391 (1929).
47. Burchard: Klin. Wschr. 1934 II, 1073.
48. Burn u. Dale: J. of Physiol. 61, 185 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 36, 905.
49. Cannon: S. 54: zit. nach Gollwitzer-Meier (130); S. 61: zit. nach Binet (39).
50. Carrier: Amer. J. Physiol. 61, 528 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 17, 368.
51. Carusi: Policlinico Sec. med. 37, 289 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 56, 713.
52. Chambers u. Thompson: J. inf. Dis. 37, 229 (1925); Ref. in Ber. Physiol. usw. 34, 266.
53. Chimiak: Polzki Przegl. chir. 16, 792 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 86, 307.
54. Clara: Erg. Anat. 27, 246 (1927).
55. — Münch. med. Wschr. 1936, I. 651.
56. — Zbl. Chir. 1937, 642.
57. — Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 226.
58. — Clark: Zit. nach Clara (54—57).
59. Code u. Mac Donald: zit. nach Gollwitzer-Meier (130).
60. Dale: Brit. J. exper. Path. 1, 103 (1920); zit. nach Gaddum (107).

61. — Lancet 216, 1285 (1929); Ref. in Ber. Physiol. usw. 52, 441.
62. — Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1932, 17.
63. Dale u. Laidlaw: J. of Physiol. 41, 318 (1910); zit. nach Küpper (207), Feldberg u. Schilf (94), Gaddum (107), Robbers (278), Ganter u. Schretzenmayr (113).
64. — J. of Physiol. 43, 182 (1911); zit. nach Küpper (207).
65. — J. of Physiol. 52, 355 (1919); zit. nach Küpper (207), Feldberg und Schilf (94), Gaddum (107).
66. Dale u. Richards: J. of Physiol. 52, 110 (1919); zit. nach Küpper (207), Feldberg u. Schilf (94), Gaddum (107).
67. — J. of Physiol. 63, 201 (1927); Ref. in Ber. Physiol. usw. 43, 619.
68. Daly u. Schild: J. of Physiol. 83, 3 (1934); Ref. in Ber. Physiol. usw. 88, 653.
69. Delhougne: Dtsch. Arch. klin. Med. 150, 373 (1926).
70. Dicker: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 341 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 47, 285.
71. Dixon u. Hoyle: J. of Physiol. 70, 1 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 57, 752.
72. Doerr: Allergische Phänomene in: Handbuch d. norm. u. path. Physiol. Bd. XIII, S. 650.
73. Doi: J. of Physiol. 54, 227, (1920/21); zit. nach Küpper (207).
74. Dragstedt u. Mead: J. Amer. Med. Ass. 108, 95 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 84, 68.
75. Ebbecke: Pflügers Arch. 195, 300 (1922).
76. — Klin. Wschr. 1923 II, 1725.
77. — Naturwiss. 14, 1131 (1926).
78. Edlbacher: Lehrbuch der physiologischen Chemie (1936).
79. Einhauser: Klin. Wschr. 1938, I., 127.
80. Ellinger: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 136, 129 (1928).
81. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 153, 120 (1930).
82. Eppinger: Wien. med. Wschr. 1913 II, 1413.
83. — Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 166.
84. Eppinger, Faltirschek, Kaunitz u. Popper: Klin. Wschr. 1934, II, 1105, 1137.
85. Eppinger u. Gutmann: Z. klin. Med. 78, 399 (1913).
86. Eppinger, Laszlò u. Schürmeyer: Klin. Wschr. 1928 II, 2231.
87. Eppinger u. Leuchtenberger: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1932, 52.
88. Eppinger u. Schürmeyer: Klin. Wschr. 1928, I, 777.
89. Erbsen u. Damm: Z. f. exper. Med. 55, 748 (1929).
90. Esveld: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 134, 347 (1928).
91. Ewig: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 148.
92. Ewig u. Klotz: Dtsch. Z. Chir. 235, 681 (1932).
93. Feldberg: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 140, 156 (1929).
94. Feldberg u. Schilf: Histamin, seine Pharmakologie und seine Bedeutung für die Humoralphysiologie (Berlin 1930).
95. Feldberg, Schilf u. Zernik: Pflügers Arch. 220, 738 (1928).
96. Findeisen u. Szantó: Bruns' Beitr. 161, 392 (1935).
97. Fischer-Wasels: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 205.
98. Flatow u. Hüttel: zit. nach Feldberg u. Schilf (94).
99. Fleisch: Pflügers Arch. 228, 351 (1931).

100. Fleisch: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 383.
101. Florey u. Carleton: Proc. roy. Soc. Lond. B. 100, 23, (1926); zit. nach Gaddum (107).
102. Fonseca u. de Carvalho: C. r. Soc. Biol. Paris 96, 873 (1927); Ref. in Ber. Physiol. usw. 41, 532.
103. Franck: Moderne Therapie; 10. Aufl. (1939).
104. Friedberger: Berl. klin. Wschr. 1921 I, 221; zit. nach Zipf (336).
105. Friedberger u. Langer: Z. Immun.-forsch. 15, 528 (1912); zit. nach Zipf (344).
106. Führer u. Starling: J. of Physiol. 47, 286 (1913); zit. nach Feldberg u. Schilf (94) und Gaddum (107).
107. Gaddum: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe (Leipzig 1936).
108. — Proc. roy. Soc. Med. 29, 1373 (1936); Ref. in Ber. Physiol. usw. 97, 241.
109. Gaddum u. Holtz: J. of Physiol. 77, 139 (1933); Ref. in Ber. Physiol. usw. 72, 557.
110. Gänsslen: Klin. Wschr. 1927 I, 786.
111. Galamini: Boll. Soc. ital. Biol. spec. 11, 354 (1936); Ref. in Ber. Physiol. usw. 99, 632.
112. Gale: zit. nach Werle (336)
113. Ganter u. Schretzenmayr: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 147, 123 (1929).
114. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 147, 128 (1929).
115. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 149, 29 (1930).
116. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 151, 49 (1930).
117. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 159, 671 (1931).
118. — Klin. Wschr. 1931 I, 484.
119. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 164, 576 (1932).
120. — Klin. Wschr. 1932 I, 246.
121. Gerard: J. of biol. Chem. 52, 111 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 14, 440.
122. Gerli: Osp. magg. (Milano) 17, 235 (1929); Ref. in Ber. Physiol. usw. 53, 143.
123. Gilbert, Benard u. Bouttier: Paris méd. 59, 203 (1926); zit. nach Küpper (207).
124. Ginoulhiac: Giorn. ital. Anest. 5, 306 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 96, 269.
125. Giraud u. Ratsimananga: Paris méd. 1940 II, 356; Ref. in Ber. Physiol. usw. 126, Heft 5.
126. Giraud, Martinet u. Pacoret: Bull. Soc. Chim. biol. Paris 23, 113 (1941); Ref. in Ber. Physiol. usw. 126, Heft 5.
127. Giraud, Santa u. Martinet: C. r. Soc. Biol. Paris 23, 108 (1941); Ref. in Ber. Physiol. usw. 126, Heft 5.
128. Giraud, Santa, Martinet u. Bellon: Bull. Soc. Chim. biol. Paris 23, 108 (1941); Ref. in Ber. Physiol. usw. 126, H. 5.
129. Goinard: Bull. méd. 1938, 128.; Ref. i. Z. org. Chir. 88, 475.
130. Gollwitzer-Meier: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 15.
131. Gollwitzer-Meier u. Gehlhaar: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 161, 325 (1928).
132. Grant u. Bland: Heart 15, 385 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 64, 525.

133. Graulich: Rev. belge Sci. méd. 11, 93 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 97, 56.
134. Gruber: J. of Pharmacol. 34, 203 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 49, 286.
135. Guggenheim u. Löffler: Biochem. Z. 72, 325 (1916).
136. Gunn: J. of Pharmacol. 29, 325 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 39, 846.
137. Habelmann: Die postoperativen Komplikationen (Leipzig 1941).
138. Haberlandt: Das Hormon der Herzbewegung (Berlin 1927); zit. nach Gaddum (107).
139. Haden u. Orr: zit. nach Orator (II, 120); s. auch II, 58.
140. Halpert u. Lewis: Amer. J. of Physiol. 93, 506 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 58, 309.
141. Hama: zit. nach Takebayashi (311).
142. Hanke u. Koeßler: J. of biol. Chem. 43, 567 (1920); Ref. in Ber. Physiol. usw. 5, 181.
143. — J. of biol. Chem. 50, 131 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 12, 445.
144. — J. of biol. Chem. 59, 855 (1924); Ref. in Ber. Physiol. usw. 27, 339.
145. — J. of biol. Chem. 59, 879 (1924); Ref. in Ber. Physiol. usw. 27, 340.
146. Harde: C. v. Soc. Biol. Paris 109, 1326 (1932); Ref. in Ber. Physiol. usw. 68, 305.
147. Harris: Heart 14, 161 (1927); Ref. in Ber. Physiol. usw. 44, 838.
148. Hartmann, Evans u. Walker: Amer. J. of Physiol. 90, 668 (1929); Ref. in Ber. Physiol. usw. 54, 349.
149. Hashimoto: Arch. of int. med. 35, 609 (1925); Ref. in Ber. Physiol. usw. 33, 638.
150. Havlicek: Arch. klin. Chir. 180, 74 (1934).
151. — Bruns' Beitr. 160, 174 (1934).
152. — Arch. klin. Chir. 183, 83 (1935).
153. Hayashi: zit. nach Takebayashi (311).
154. Heilmeyer: in Becher-Bohnenkamp: Lehrbuch der spez. path. Physiologie (Berlin 1940).
155. Heinemann: Beitr. path. Anat. 98, 545 (1937).
156. Heinlein: Virchows Arch. 296, 448 (1935).
157. — Verh. Dtsch. path. Ges. 1936, 91.
158. — Z. f. exper. Med. 100, 662 (1937).
159. — Erg. Hyg. 20, 274 (1937).
160. Herbst: Arch. klin. Chir. 176, 98 (1933).
161. Herzog: zit. nach Fischer-Wasels (97).
162. Heubner: Arch. exper. Path. 107, 129 (1925).
163. Hiller: J. of biol. Chem. 68, 833 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 39, 454.
164. Hochrein: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 153, 324 (1930), 156, 37 (1930).
165. Holtz: Pflügers Arch. 226, 578 (1931).
166. — Pflügers Arch. 226, 559 (1931).
167. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 175, 103 (1934).
168. — Naturwiss. 25, 14 (1937).
169. Holtz u. Heise: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 186, 269 (1937).
170. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 186, 377 (1937).
171. Hooker: Amer. J. of Physiol. 55, 315 (1921); zit. nach Gaddum (107).

172. Inchley: Brit. med. J. 3251, 679 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 21, 318.
173. — J. of Physiol. 61, 282 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 38, 141.
174. Isobe: Jap. J. of Dermat. 39, 272 (1936); Ref. in Zbl. Hautkrankh. 54, 428.
175. Ivy u. Javois: Amer. J. of Physiol. 71, 604 (1924); zit. nach Küpper (207), Feldberg u. Schilf (94) und Gaddum (107).
176. Ivy u. Oldberg: Amer. J. of Physiol. 86, 599 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 49, 498.
177. Kalk: in: Therapie an den Berliner Universitätskliniken; 12. Aufl. (1940).
178. Karlson u. Luckhardt: Amer. J. of Physiol. 57, 299 (1921); Ref. in Ber. Physiol. usw. 11, 235.
179. Katz u. von Strenge: Arch. klin. Chir. 191, 618 (1938).
180. Katzenelbogen: J. Amer. Med. Ass. 92, 1240 (1929); zit. nach Gaddum (107).
181. Katzenelbogen u. Abramson: C. r. Soc. Biol. Paris 97, 240 (1927); Ref. in Ber. Physiol. usw. 42, 700.
182. Kawaguchi: Biochem. Z. 221, 232 (1930).
183. Keeton, Koch u. Luckhardt: Amer. J. of Physiol. 51, 454 (1920); Ref. in Ber. Physiol. usw. 2, 571.
184. Kellaway: Bull. Hopkins Hosp. 60, 18 (1937); Ref. in Ber. Physiol. usw. 100, 168.
185. Kellaway u. Cowell: J. of Physiol. 56, XX (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 15, 334.
186. — J. of Physiol. 57, 82 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 19, 446.
187. Kendall u. Shumata: J. inf. Dis. 47, 267 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 59, 658.
188. Kendall u. Schmitt: J. inf. Dis. 39, 250 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 38, 739.
189. Killian: Arch. exper. Path. 108, 255 (1925).
190. Kirch: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 171, 691 (1933).
191. Kisima: Fukuoka Acta med. 31, 50 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 90, 371.
192. Klein: Klin. Wschr. 1931 II, 2032.
193. Knoll: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 45, 606 (1940); Ref. in Ber. Physiol. usw. 127, 193.
194. Königsberg: Kritische Betrachtungen zur Histidin-Therapie bei Magen-Duodenal-Geschwüren (Diss. Hamburg 1936).
195. Koeßler u. Hanke: J. of biol. Chem. 59, 889 (1924); Ref. in Ber. Physiol. usw. 27, 340.
196. Koeßler, Hanke u. Sheppard: J. inf. Dis. 43, 363 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 49, 681.
197. Komarow: Biochem. Z. 261, 92 (1933).
198. Komavero: Giorn. ital. Anest. 5, 325 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 96, 88.
199. Koskowski: Arch. internat. Physiol. 17, 344 (1921/22); Ref. in Ber. Physiol. usw. 11, 80.
200. — C. r. Acad. Sci. Paris 174, 247 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 12, 241.
201. — C. r. Soc. Biol. Paris 95, 509 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 38, 76.

202. Kramer: Arch. klin. Chir. 176, 801 (1933).
203. Krause: Z. Kreislaufforschg. 30, 193 (1938).
204. Kroetz: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1929, 449.
205. — Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1931, 105.
206. Krogh: Anatomie u. Physiologie der Kapillaren (Berlin 1929) zit. nach Binet (39) bzw. nach Gaddum (107).
207. Küpper: Erg. Phys. 30, 153 (1930).
208. Kunika: Folia pharmacol. japon. 5, 167 (1927); Ref. in Kongr. zbl. inn. Med. 48, 833.
209. La Barre: C. r. Soc. Biol. Paris 94, 1021 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 37, 138.
210. — C. r. Soc. Biol. Paris 94, 779 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 37, 460.
211. — C. r. Soc. Biol. Paris 95, 855 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 39, 541.
212. Laszt: zit. nach Gutzeit (II, 57).
213. Lee u. Richter: Biochemic. J. 34, 551 (1940); Ref. in Ber. Physiol. usw. 127, 91.
214. Lerche: zit. nach Gollwitzer-Meier (130).
215. Lewis: Die Blutgefäße der menschlichen Haut (Berlin 1928), zit. nach Küpper (207) und Zipf (343).
216. Lewis u. Grant: Heart 11, 209 (1924); Ref. in Ber. Physiol. usw. 31, 599.
217. Lim, Matheson u. Schlapp: Quart. J. exper. Physiol. 13, 361 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 26, 433.
218. Lim u. Schlapp: Quart. J. exper. Physiol. 13, 393 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 26, 433.
219. Loos: Arch. Dermat. 164, 199 (1931).
220. Luisada: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 132, 296 (1928).
221. Macht: J. of Pharmacol. 27, 389 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 36, 907.
222. Mc. Dowall: J. of Physiol. 59, 41 (1924); Ref. in Ber. Physiol. 29, 431.
223. Mac Gregor u. Peat: J. of Physiol. 77, 310 (1933); Ref. in Ber. Physiol. usw. 73, 277.
224. Mc. Illroy: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 268 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 47, 586.
225. Mackay: Amer. J. of Physiol. 95, 527 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 60, 665.
226. Mackay u. Baxter: Amer. J. of Physiol. 98, 42 (1931); Ref. in Ber. Physiol. usw. 65, 245.
227. Manwaring, Monaco u. Marino: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 20, 183 (1922); Ref. in Ber. Physiol. usw. 18, 544.
228. — J. of Immun. 8, 217 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 22, 305.
229. Manwaring, Chilcote u. Hosepian: J. of Immun. 8, 233 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 22, 306.
230. Marmorston-Gottesman u. Gottesman: J. of exper. Med. 47, 503 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 46, 107.
231. Marmorston-Gottesman u. Perla: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 1022 (1931); Ref. in Ber. Physiol. usw. 64, 360.

232. Martin u. Morgenstern: J. Lab. a. clin. Med. 17, 1228 (1932); Ref. in Ber. Physiol. usw. 70, 798.
233. Marx: zit. nach Siebeck: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forschg. 1938, 34.
234. Mateeff u. Schneider: Pflügers Arch. 236, 606 (1935).
235. Matsueda: Klin. Wschr. 1931, II, 2265.
236. Mautner u. Pick: Münch. med. Wschr. 1915, II, 1141.
237. — Biochem. Z. 127, 22 (1922).
238. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 142, 271 (1929).
239. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 153, 128 (1930).
240. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 161, 73 (1931).
241. — Klin. Wschr. 1931 II, 1584.
242. Meakins u. Harrington: J. of Pharmacol. 18, 455 (1921); Ref. in Ber. Physiol. usw. 19, 546.
243. — J. of Pharmacol. 20, 45 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 19, 546.
244. Mellanby: Quart. J. Med. 9, 165 (1915/16); zit. nach Küpper (207).
245. Mellanby u. Twort: J. of Physiol. 45, 53 (1922), zit. nach Küpper (207) und Gaddum (107).
246. Menten u. Krugh: J. inf. Dis. 43, 117 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 48, 523.
247. Mezey u. Berger: Z. f. Immun.-Forschg. 85, 264 (1935).
248. Michalowski u. Vogelfanger: Z. f. exper. Med. 100, 78 (1936/37).
249. Minard: zit. nach Gollwitzer-Meier (130).
250. Miyoshi: Arch. jap. Chir. (Kyoto), 15, 280 (1938). Ref. in Z. org. Chir. 89, 413.
251. Mogena u. Fernandez: Arch. Verdgskrkht. 42, 104 (1928).
252. Molinari-Tosatti: Boll. Soc. ital. Biol. spec. 3, 928 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 50, 75.
253. Moretti: zit. nach Feldberg u. Schilf (94).
254. Motta: Arch. Ostetr. 16, 66 (1929); Ref. in Ber. Physiol. usw. 51, 556.
255. Müller: Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen (Stuttgart 1937).
256. Nakamura: zit. nach Takebayashi (311).
257. Nicolai: Klin. Wschr. 1941 I, 166.
258. Oehme: Arch. exper. Path. 72, 76 (1913).
259. Olivecrona: J. of Pharmacol. 17, 141 (1921); Ref. in Ber. Physiol. usw. 7, 542.
260. O'Shaugnessy: Lancet 109, 177 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 54, 836.
261. O'Shaugnessy u. Slome: Brit. J. Surg. 22, 589 (1935), zit. nach Gaddum (107).
262. Paul: Bull. Hopkins Hosp. 32, 20 (1921); Ref. in Ber. Physiol. usw. 7, 472.
263. Petersen u. Jaffé: Wien. klin. Wschr. 1924 I, 233.
264. Pfeiffer: zit. nach Zinck (342).
265. Pilcher u. Sollmann: zit. nach Amann, Jarisch u. Richter (11).
266. Pogány: Z. f. exper. Med. 75, 133 (1926).
267. Popielski: Pflügers Arch. 178, 214 (1920).
268. — Pflügers Arch. 178, 237 (1920).
269. Ranson, Foubion u. Roß: Amer. J. of Physiol. 64, 311 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 20, 456.

270. Rein: Arch. klin. Chir. 189, 302 (1937).
271. Rezek: Z. f. exper. Med. 101, 358 (1937).
272. Rich: J. of exper. Med. 33, 287 (1921); Ref. in Ber. Physiol. usw. 7, 99.
273. Rießer: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 187, 1 (1937).
274. Rigler: Wien. klin. Wschr. 1928 I, 484.
275. — Med. Klin. 1928 I, 574.
276. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 167, 54 (1932).
277. — Münch. med. Wschr. 1936 I, 15.
278. Robbers: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 185, 461 (1937).
279. Rodriguez: Arch. Clin. méd. Prado Tagle 3, 141 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 85, 417.
280. Rose: Amer. J. of Physiol. 127, 780 (1939); Ref. in Zbl. Path. 76, 175.
281. Rosenthal: Ann. Surg. 106, 257 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 86, 145.
282. Rothmann: Z. f. exper. Med. 55, 776 (1927).
283. Rothlin u. Gundlach: Arch. internat. Physiol. 17, 59 (1921/22). Ref. in Ber. Physiol. usw. 10, 239.
284. Rühl: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 145, 255 (1929).
285. Rusznyák, Karády u. Szabó: Arch. klin. Chir. 187, 279.
286. Sabaila: Rev. chir. 43, 547 (1940); Ref. in Z. org. Chir. 101, 209.
287. Sato: zit. nach Takebayashi (311).
288. Schenk: Arch. exper. Path. 89, 332 (1921).
289. — Arch. exper. Path. 92, 34 (1922).
290. Schumacher: Z. mikr.-anat. Forschg. 43, 107 (1937).
291. Schwiegk: Pflügers Arch. 236, 206 (1935).
292. Scott: J. of exper. Med. 47, 185 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 45, 665.
293. Severi u. Berganini: Med. spec. Arch. ital. 7, 641 (1940); Ref. in Ber. Physiol. usw. 126, Heft 6/7.
294. Sigg: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 185, 644 (1937).
295. Simonart: Arch. internat. de pharmacodyn. 37, 269 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 56, 807.
296. Sollmann u. Pilcher: J. of Pharmacol. 9, 309 (1917); zit. nach Küpper (207).
297. Sosina: Nov. chir. Arch. 40, 387 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 93, 35.
298. Stolz u. Weiß: Bull. Soc. Nat. Chir. Paris 61, 237 (1935); Ref. in Z. org. Chir. 72, 121.
299. Stolzenburg: Z. mikr.-anat. Forsch. 41, 348 (1937).
300. Strömbeck: Skand. Arch. 65, 92 (1932); Ref. in Ber. Physiol. usw. 56, 807.
301. Stuber u. Nathansohn: Dtsch. Arch. klin. Med. 151, 60 (1926).
302. Stuber u. Nathansohn: Dtsch. Arch. klin. Med. 151, 293 (1926).
303. Sturm: in Becher-Bohnenkamp: Lehrbuch der spez. path. Physiologie (Berlin 1940).
304. — Grundbegriffe der Inneren Medizin, 2. Aufl. (Jena 1941).
305. Sturm u. Dauter: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 185, 368 (1937).
306. Suda: Virchow's Arch. 251, 56 (1924).
307. Sugimoto: Arch. exper. Path. 74, 27 (1913).
308. Szendrö: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 157, 136 (1930).
309. Szygielski: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 166, 319 (1932).
310. Tachikawa u. Nakajima: zit. nach Takebayashi (311).
311. Takebayashi: Dtsch. Z. Chir. 249, 256 (1937).
312. Tarras-Wahlberg: Klin. Wschr. 1935 II, 1285.

313. Tarras-Wahlberg: Klin. Wschr. 1937 II, 958.
314. Tattoni: Giorn. Clin. med. 9, 443 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 47, 582.
315. Thaddea: Klin. Wschr. 1941 I, 582.
316. Thorpe: Biochemie J. 22, 94 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 46, 279.
317. — Biochemie J. 24, 626 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 57, 670.
318. Thür: Über Vorkommen und Behandlung von Ulcus ventriculi et duodeni (Diss. Köln, 1936).
319. Tischendorf: Z. mikr.-anat. Forschg. 43, 153 (1937).
320. Tsutsui: zit. nach Takebayashi (311).
321. Uher: Virchows Arch. 281, 821 (1931).
322. Uhlenbruck u. Norpoth: Arch. Verdgskrkht. 62, 241 (1937).
323. Underhill u. Fisk: Amer. J. of Physiol. 95, 330 (1930); Ref. in Ber. Physiol. usw. 60, 83.
324. Underhill u. Ringer: J. of biol. Chem. 48, 533 (1921); Ref. in Ber. Physiol. usw. 11, 205.
325. Viotti: C. r. Soc. Biol. Paris 91, 1085 (1924); Ref. in Ber. Physiol. usw. 30, 650.
326. Weber: Arch. f. Anat. u. Phys. 6, 63 (1914).
327. — Med. Klin. 1914 I, 112.
328. Weinberg: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 185, 235, 1937.
329. Weiß: zit. nach Fürth u. Scholl (Ref. in Z. org. Chir. 85, 419); s. auch 330.
330. Weiß u. Aron: Presse méd. 1933 II, 1880; ref. in Kongrzbl. inn. Med. 73, 658.
331. — Bull. Soc. nat. Chir. Paris 58, 898 (1933); Ref. in Z. org. Chir. 63, 797.
332. — C. r. Soc. Biol. Paris 112, 1528 (1933); Ref. in Kongr.-Zbl. inn. Med. 74, 62.
333. — Arch. des Mal. Appar. digest. 24, 512 (1934); Ref. in Z. org. Chir. 64, 256.
334. Weissenbach u. Perlès: Bull. méd. 1938, 127; Ref. in Z. org. Chir. 88, 475.
335. Wenzel: Zur physiologischen u. pathologischen Bedeutung „adenosinartiger" Stoffe (Diss. Münster 1932).
336. Werle: Biochem. Z. 309, 61 (1941).
337. Werle u. Hermann: Biochem. Z. 291, 105 (1937).
338. Werle u. Katzum: Biochem. Z. 296, 315 (1938).
339. Windaus u. Vogt: zit. nach Küpper (207) und Feldberg u. Schilf (94).
340. Wu: Ann. Surg. 106, 196 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 85, 297.
341. Wyman: Amer. J. of Physiol. 87, 29, 42 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 49, 520, 521.
342. Zinck: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 1938, 263.
343. Zipf: Klin. Wschr. 1931 II, 1521.
344. Zipf: Erg. Hyg. 20, 349 (1937).
345. Zipf u. Gebauer: Klin. Wschr. 1937 I, 754.
346. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 187, 501 (1937).
347. Zwaardemaker: Z. Kreislaufforschg. 20, 121 (1928).

1. Abel u. Kubota: s. I, 2.
2. Aird: Proc. roy. Soc. Med. 29, 991 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 80, 138.
3. — Brit. J. Surg. 26, 418 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 91, 480.
4. Akiyama: s. I, 7.
5 Alsina: C. r. Soc. Biol. Paris 100, 1098 (1929); Ref. in Ber. Physiol. usw. 52, 766.
6. Amelio: Rinnov. med. 18 (1928); zit. nach Feldberg u. Schilf (39).
7. Becher: s. I, 27—29.
8. — s. I, 29.
9. Besser: Arch. Surg. 41, 970 (1940); Ref. in Z. org. Chir. 101, 671.
10. Betto: Riv. Path. sper. 5, 349 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 80, 376.
11. Biedl: zit. nach Staemmler (150).
12. Biedl u. Krauß: Z. Immun.-Forschg. 15, 447 (1912).
13. Bisgard, Mc Intyre u. Osheroff: Surgery 4, 528 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 91, 438.
14. Bottin: Arch. klin. Chir. 185, 705 (1936).
15. Brandes: Bruns' Beitr. 157, 364 (1933).
16. Braun u. Boruttau: Dtsch. Z. Chir. 96, 544 (1908).
17. Braun u. Wortmann: Der Darmverschluß und die sonstigen Wegstörungen des Darmes (Berlin 1924).
18. Broß, Kubikowski u. Wolf: Zbl. Chir. 63, 562 (1936).
19. Brüggemann: Verh. Ges. Verd.-Krkht. 1938, 418.
20. Burchard: s. I, 47.
21. Carusi: s. I, 51.
22. Casabona: Clin. chir. 1911, zit. nach Braun und Wortmann (17).
23. Chambers u. Thompson: s. I, 52.
24. Clairmont u. Ranzi: Arch. klin. Chir. 73, 696 (1904).
25. Cutler u. Pijoan: Surg. etc. 64, 892 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 84, 578.
26. Cutting: Arch. Surg. 19; 272, 291 (1929); Ref. in Z. org. Chir. 47, 772.
27. Dale u. Laidlaw: s. I, 63.
28. Demidova: Vestn. chir. 56, 356 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 92, 453.
29. Derer u. Steffanutti: Biochem. Z. 223, 408 (1930).
30. Doi u. Ito: Jap. J. med. Sci., Trans IX Surg. etc. 2, 313 (1932); Ref. in Z. org. Chir. 58, 563.
31. Dragstedt: zit. nach Feldberg u. Schilf (39).
32. Drake u. Tisdall: J. of biol. Chem. 67, 91 (1926); Ref. in Ber. Physiol. usw. 36, 714.
33. Eppinger: s. I, 83.
34. Eppinger, Laszlò u. Schürmeyer: s. I, 86.
35. Eppinger u. Leuchtenberger: s. I, 87.
36. Ewig: s. I, 91.
37. Ewig u. Klotz: Klin. Wschr. 1932 I, 932.
38. Falconer u. Lyall: Lancet 1937 II, 1472; Ref. in Z. org. Chir. 87, 456.
39. Feldberg u. Schilf: s. I, 94.
40. Fine, Rosenfeld u. Gendel: Ann. Surg. 110, 411 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 97, 303.

41. Finkelstein: Vestn. Chir. 56, 348 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 94, 294.
42. Flury: Ges. Vortr. ärztl. Fortbildgsk., Bad Kissingen 1928, S. 33.
43. — Verh. Ges. Verdgskrkht. 1938, 410.
44. Fotheringham u. Curruchaga: Rev. méd. del Rosario 27, 823 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 88, 197.
45. Frey: Z. f. exper. Med. 82, 278 (1932).
46. Gaddum: s. I, 107.
47. — s. I, 118; im übrigen zit. nach Orator (120).
48. Gänsslen: s. I, 110.
49. Gendel u. Fine: Ann. Surg. 110, 25 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 96, 505.
50. Gerard: J. of Amer. Med. Ass. 79, 1581 (1922); Ref. in Z. org. Chir. 21, 63; s. auch I, 121.
51. Gerli: s. I, 122.
52. Gigon: Wien. med. Wschr. 1932 I, 107.
53. Golovinschits: Vestn. Chir. 56, 353 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 94, 295.
54. Greenwood, Haist u. Taylor: Surgery 7, 280 (1940); Ref. in Z. org. Chir. 98, 614.
55. Guest u. de Witt-Andrus: J. clin. Invest. 11, 455 (1932); Ref. in Z. org. Chir. 59. 697.
56. Gurewitsch: Arch. klin. Chir. 154, 584 (1929).
57. Gutzeit: Verh. Ges. Verdkrkht. 1938, 380.
58. Haden u. Orr: zit. nach Orator (120); s. auch 59.
59. — J. of exper. Med. 37, 377 (1923); Ref. in Ber. Physiol. usw. 20, 204.
60. — J. of exper. Med. 46, 709 (1927); Ref. in Ber. Physiol. usw. 44, 664.
61. Häbler: Zbl. Chir. 54, 1009 (1927).
62. — Z. f. exper. Med. 54, 524 (1927).
63. — Verh. physik. med. Ges. Würzburg 54, 84 (1929); Ref. in Ber. Physiol. usw. 56, 85.
64. — Z. f. exper. Med. 70, 153 (1930).
65. Hama: s. I, 141.
66. Hanke u. Koeßler: s. I, 195.
67. Hashimoto: J. of Pharmacol. 25, 381 (1925); Ref. in Ber. Physiol. usw. 33, 228.
68. Heinlein: s. I, 156.
69. — s. I, 157.
70. — s. I, 158.
71. Herrmann: Zbl. Chir. 53, 3176 (1926).
72. Higashi: Arch. jap. Chir. (Kyoto) 8, 242 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 54, 631.
73. Hiller: s. I, 163.
74. Holt: Proc. roy. Soc. Med. 29, 991 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 80, 138.
75. Holtz u. Heise: s. I, 170.
76. Ingvaldsen, Whipple, Bauman u. Smith: J. of exper. Med. 39, 117 (1924); zit. nach Staemmler (150).
77. Iro: Tohoku J. exper. Med. 22, 149 (1933); Ref. in Z. org. Chir. 67, 134.
78. Judin: Vestn. Chir. 56, 410 (1938); Rf. in Z. org. Chir. 92, 695; s. auch Z. org. Chir. 92, 540.
79. Katzenelbogen u. Abramson: s. I, 181.

80. Kendall u. Schmitt: s. I, 188.
81. Kirch: s. I, 190.
82. Klages: Arch. klin. Chir. 193, 429 (1938).
83. Knight u. Slome: Brit. J. Surg. 23, 820 (1936); ref. in Z. org. Chir. 79, 54; s. auch Diskussionsbemerkg. zu einem Vortrag von Aird (2).
84. Kodaira: Verh. jap. chir. Ges. 1935, 64; Ref. in Z. org. Chir. 79, 455.
85. Kodama: J. Chosen med. Ass 29, 297 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 96, 655.
86. Kranoselskij: Vestn. Chir. 56, 377 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 92, 691.
87. Kubanyi: Arch. klin. Chir. 139, 581 (1926).
88. Küpper: s. I, 207.
89. Kuschinsky: Z. f. exper. Med. 64, 563 (1928).
90. La Barre: s. I, 209.
91. — s. I, 210.
92. Lange: Münch. med. Wschr. 1925 II, 1144.
93. Lange u. Specht: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 117, 87 (1926).
94. Leue: Verh. Ges. Verdkrkht. 1938, 417.
95. Madlener: Arch. klin. Chir. 189, 95 (1937).
96. Martens: Über das Vorkommen von Histamin oder histaminähnlichen Stoffen im Blut bei Pankreasnekrose (Diss. Jena 1934).
97. Martin u. Morgenstern: s. I, 232.
98. Matsukura: Jap. J. med. Sci. Trans. IX Surg. etc. 1, 245 (1928); Ref. in Z. org. Chir. 43, 709; im übrigen zit. nach Knaut: Über Ileus (Diss. Jena 1936).
99. Mautner u. Pick: s. I, 236, 237.
100. Meessen: Verh. Dtsch. path. Ges. 1936, 103.
101. Menten u. Krugh: s. I, 246.
102. Miani: Giorn. Clin. med. 12, 747 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 55, 767.
103. Miller: Edinburgh med. J. 38, 47 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 53, 406.
104. Minouchi: Fol. endocrin. jap. 8, Heft 5 (1932); Ref. in Kongr.-Zbl. inn. Med. 68, 488.
105. Minucci del Rosso: Policlinico Sez. chir. 40, 224 (1933); Ref. in Z. org. Chir. 63, 180.
106. Mitsuba, Suehiro u. Itagaki: Klin. Wschr. 1939 I, 284.
107. Mitsufuji: Mitt. Tokyo med. Ges. Ärztinn. 5, Heft 2 (1935); Ref. in Z. org. Chir. 76, 117.
108. Moon u. Morgan: Arch. Surg. 32, 776 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 79, 136.
109. Morikawa: Z. jap. chir. Ges. 36; 129, 132 (1935); Ref. in Z. org. Chir. 80, 137—138.
110. Motta: s. I, 254.
111. Müller: s. I, 255.
112. — zit. nach Gutzeit (57).
113. Mullen: West. J. Surg. etc. 44, 636 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 82, 369.
114. Nadeïn: Diskussions-Bemerkung zu einem Vortrag von Samarin (134); Ref. in Z. org. Chir. 92, 540.
115. Naegeli u. Korth: Arch. klin. Chir. 180, 579.
116. de Negri: Riv. Pat. sper. 21, 15 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 94, 368.
117. Nicolai: s. I, 257.

118. Nonnenbruch, Stary, Bareuther u. Thelen: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 176, 563 (1934).
119. Ogawa: zit. nach Takebayashi (153).
120. Orator: Pathologisch-Physiologische Grundlagen der Chirurgie, III: Darm und Bauchfell. (Leipzig 1939.)
121. Oshima: Z. f. exper. Med. 64, 707 (1928).
122. v. Ostrowski: Zbl. Chir. 58, 2373 (1931).
123. Palma: Ann. ital. di chir. 5, 1073 (1926); Ref. in Z. org. Chir. 37, 680.
124. Pescatori: Boll. Soc. piemont. Chir. 2, 1396 (1932); Ref. in Z. org. Chir. 60, 221.
125. Plenk u. Kudlac: Wien. klin. Wschr. 1935 II, 1452.
126. Rabboni: Arch. ital. Chir. 42, 563 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 78, 457.
127. Reichl: Wien. klin. Wschr. 1939 I, 449.
128. Rietschel: Verh. Ges. Verdkrkht. 1938, 404.
129. Romsauer: Frankf. Z. Path. 43, 184 (1932).
130. Rühl: s. I, 284.
131. Ruggieri: Policlinico Sez. chir. 42, 669 (1935); Ref. in Z. org. Chir. 76, 280.
132. Saito: Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais.-Univ. zu Tokyo 31, 117 (1924); Ref. in Z. org. Chir. 28, 469.
133. — Jap. J. med. Sci. Trans.; IX Surg. etc. 1, 43 (1927); Ref. in Z. org. Chir. 42; 378, 453.
134 Samarin: Vestn. Chir. 56, 317 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 92, 538.
135. Sauer: Der Wassergehalt der Organe bei Peritonitis und Ileus und seine experimentelle Beeinflussung (Diss. Greifswald 1934).
136. Schempp: Zbl. Chir. 54, 1007 (1927).
137. Schenk: s. I, 288.
138. Schnohr: Studie über die Todesursache bei hohem Darmverschluß. Untersuchungen am Chlor-, Stickstoff- u. Wasserstoffwechsel (Kopenhagen 1934); Ref. in Z. org. Chir. 69, 567.
139. Schönbauer: Arch. klin. Chir. 133, 533 (1924).
140. Scholefield: Guy's hosp. reports 77, 160 (1927); Ref. in Z. org. Chir. 39, 508.
141. Scudder, Zwemer u. Truszkowski: Surgery 1, 74 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 83, 432.
142. Scudder, Zwemer u. Whipple: Ann. Surg. 107, 161 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 88, 416.
143. Seifried: Verh. Ges. Verdkrkht. 1938, 413.
144. Seltsovskij: Vestn. Chir. 56, 324 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 92, 540.
145. Seulberger: Bruns' Beitr. 148, 583 (1929—30).
146. Seyderhelm: Über Darmintoxikation in: Handbuch d. norm. u. path. Physiol. Bd. IV, S. 91.
147. Shiokawa: Z. jap. chir. Ges. 36, 138 (1935); Ref. in Z. org. Chir. 80, 375.
148. Shiota: Diskussionsbemerkung zu einem Vortrag von Mitsuba, Suehiro, Takaoka u. Tachii: Verh. jap. chir. Ges. 1935, 62; Ref. in Z. org. Chir. 79, 456.
149. Silberstein u. Keßler: Biochem. Z. 181, 333 (1927).
150. Staemmler: Beitr. path. Anat. 87, 700 (1931).
151. Starlinger u. Scholl: Wien. klin. Wschr. 1935 II, 1232.

152. Svartz: Verh. Ges. Verdkrkht. 1938, 414.
153. Takebayashi: s. I, 311.
154. Takeda: Arch. jap. Chir. (Kyoto) 13, 1—103 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 77, 707—709.
155. Takemura: Arch. jap. Chir. (Kyoto) 8, 284 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 55, 693.
156. — Mitt. med. Ges. Tokyo 45, 1459 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 59, 722.
157. Tarantino: Arch. ital. Chir. 54, 710 (1938); Ref. in Z. org. Chir. 97, 140.
158. Tempesta: Ann. ital. Chir. 19, 377 (1940); Ref. in Z. org. Chir. 100, 363.
159. Titone u. Marcatajo: Ann. ital. Chir. 15, 285 (1936); Ref. in Z. org. Chir. 82, 205.
160. Tönnis u. Brusis: Dtsch. Z. Chir. 233, 133 (1931).
161. Tönnis, Horster, Reimers u. Rüdel: Z. f. exper. Med. 84, 782 (1932).
162. Tokarski: Polski Przegl. chir. 16, 785 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 86, 322.
163. Tomassini: Ann. ital. Chir. 16, 515 (1937); Ref. in Z. org. Chir. 87, 456.
164. de Toni: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 3, 87 (1928); Ref. in Ber. Physiol. usw. 47, 515.
165. Trinchera: Boll. Accad. pugl. Sci. 6, 13 (1930); Ref. in Z. org. Chir. 54, 632.
166. Trinchera: Arch. ital. Chir. 30, 581 (1931); Ref. in Z. org. Chir. 58, 232.
167. Tsuji: Acta Scholae med. Kyoto 12, 119 (1929); zit. nach Feldberg u. Schilf (39).
168. Urabe: Z. f. exper. Med. 98, 357 (1936).
169. de Vincentiis: Riv. Pat. sper. 24, 81 (1940); Ref. in Z. org. Chir. 99, 127.
170. Vitale u. Albo: Arch. Soc. ital. Chir. 1935, 692; Ref. in Z. org. Chir. 72, 300.
171. Wahren: Sv. Läkartidn. 1936, 1092; Ref. in Z. org. Chir. 80, 539.
172. Wangensteen: Das Behandlungsproblem bei Darmverschlüssen. Eine physiologische und klinische Betrachtung (London 1937); ref. in Z. org. Chir. 87, 613; im einzelnen zit. nach Orator (120).
173. Wangensteen u. Loucks: Arch. Surg. 16, 1089 (1928); Ref. in Z. org. Chir. 43, 368.
174. Wangensteen u. Rea: Surgery 5, 327 (1939); Ref. in Z. org. Chir. 94, 369.
175. Werle: s. I, 336.
176. Werle u. Hermann: s. I, 337.
177. Whipple: zit. nach Flury (42).
178. Whipple, Stone u. Bernheim: J. of exper. Med. 17, 286 (1913); Ref. in Zbl. ges. Chir. 1, 819.
179. Williams: Lancet 1927 I, 907; Ref. in Z. org. Chir. 39, 509.

Lebenslauf

Ich, Hellmut Bessel-Lorck, bin geboren am 1. 4. 1918 zu Berlin-Lichterfelde als Sohn des Dr. med. Dietrich Bessel-Lorck, Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Bischoff. Die Reifeprüfung legte ich am 18. 12. 35 am humanistischen Friedenauer Gymnasium zu Berlin-Friedenau ab. Nach Ableistung der Arbeitsdienstpflicht begann ich am 5. 5. 36 als aktiver Sanitäts-Offiziers-Anwärter das medizinische Studium an der Universität Berlin. Nach dem S.-S. 1937 bestand ich dort die medizinische Vorprüfung 1. Teil, nach dem W.-S. 1938/39 den 2. Teil. Die ersten drei klinischen Semester hörte ich in Wien, Innsbruck und Danzig, die letzten beiden Semester belegte ich in Berlin. Zwischendurch war ich im ganzen zwei Trimester zu Feldtruppenteilen kommandiert. Das medizinische Staatsexamen legte ich in Berlin ab. Mit dem 31. 1. 1942 wurde ich approbiert.